

综述

前列腺素E₂合酶及其受体在心血管疾病中的作用研究进展

刘敏, 郭美娜, 陈丽红*

大连医科大学医学科学研究院, 大连 116044

摘要: 前列腺素E₂ (prostaglandin E₂, PGE₂)是花生四烯酸代谢产生的一种重要脂质介质, 在人体各个组织器官广泛分布, 通过结合4种不同的G蛋白耦联受体, 参与机体众多生理和病理生理过程。非甾体类抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)是临床最常用的解热镇痛抗炎药, 其发挥作用主要通过抑制炎症性PGE₂的生物合成。研究表明, 长期服用NSAIDs, 尤其是环氧酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2)选择性抑制剂, 会显著增加高血压、心肌梗死、心力衰竭等心血管事件的发生率, 因此避免或减少心血管副作用是新型NSAIDs药物研发的主要方向。PGE₂终末合成酶膜结合型前列腺素E₂合酶-1 (microsomal prostaglandin E synthase-1, mPGES-1)及PGE₂的4个受体EP1~EP4作为NSAIDs新靶点受到广泛关注, 其在心血管疾病中的作用也备受瞩目。本文将结合最新研究进展对PGE₂, 尤其是mPGES-1和EP受体在心血管疾病中的作用进行简要综述。

关键词: 前列腺素E₂; mPGES-1; EP受体; 心血管疾病

中图分类号: R363

Research advances of prostaglandin E₂ synthases and receptors in cardiovascular diseases

LIU Min, GUO Mei-Na, CHEN Li-Hong*

Advanced Institute for Medical Sciences, Dalian Medical University, Dalian 116044, China

Abstract: Prostaglandin E₂ (PGE₂) is an important lipid mediator derived from arachidonic acid. It is widely distributed in various tissues and involved in numerous physiological and pathophysiological processes. Based on the inhibition of inflammatory PGE₂ production, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are considered as the most commonly used drugs to treat pain and inflammation. However, clinical trials have revealed that NSAIDs, especially cyclooxygenase-2 (COX-2) selective inhibitors, may predispose patients to a remarkably increased cardiovascular risk, including hypertension, myocardial infarction, and heart failure. This promotes scientists to develop new drugs to not only afford pain relief but also have cardiovascular efficacy. Microsomal prostaglandin E synthase-1 (mPGES-1), the key terminal enzyme catalyzing the synthesis of inflammatory PGE₂, and the four PGE₂ receptors (EP1–4) have gained more attention as the promising alternative drug targets for the development of novel NSAIDs. The role of mPGES-1 and EP receptors in cardiovascular diseases also has been widely studied. In this review, we highlight the most recent advances from our and other studies on the role of PGE₂, particularly mPGES-1 and the four PGE₂ receptors, in cardiovascular diseases.

Key words: prostaglandin E₂; mPGES-1; EP receptors; cardiovascular disease

前列腺素 E₂ (prostaglandin E₂, PGE₂) 是一种重要的小分子脂类活性物质, 广泛参与机体多种生理及病理生理学过程, 如发热、疼痛、炎症、动脉粥

样硬化、血压调节、生殖和肿瘤等。基于抑制炎症性 PGE₂ 的产生, 传统的非甾体抗炎药 (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) 和环氧酶-2 (cyclooxy-

Received 2020-12-15 Accepted 2021-03-01

Research from the corresponding author's laboratory was supported by grants from the National Natural Science Foundation of China (No. 81670242, 32071157).

*Corresponding author. Tel: +86-411-86119894; E-mail: bjclh2000@163.com

genase-2, COX-2) 选择性抑制剂已成为解热镇痛抗炎药的首选。但大量研究表明, 长期服用这类药物会伴随明显的心血管副作用, 如血压增高、中风、心肌梗死等。然而, NSAIDs 的很大一部分使用人群是患有慢性骨关节病的中老年患者, 而这类病人又是高血压、冠心病等心脑血管疾病的高危人群, 甚至很大一部分已经同时患有心血管疾病。因此, 避免或减少心血管副作用, 甚至兼具心血管保护作用, 是新型 NSAIDs 药物研发的主要方向。

PGE₂ 的生物合成由三个重要的酶促反应组成 (图 1)。首先, 膜磷脂经磷脂酶 A₂ (phospholipase A₂, PLA₂) 的催化作用分解成游离的花生四烯酸; 随后, 花生四烯酸在环氧酶 -1 (cyclooxygenase-1, COX-1) 和 COX-2 的催化作用下转变成不稳定的前列腺素中间产物 PGG₂ 和 PGH₂; 最后, PGH₂ 在 PGE₂ 终末合成酶 (PGE₂ synthase, PGES) 的催化作用下产生稳定的 PGE₂ [1]。COX-1 为组成型环氧酶, 广泛存在于人体各种组织内, 主要介导基础水平 PGE₂ 的合成, 参与保护胃肠黏膜和调节肾血流量等生理功能平衡的维持 [2]。与 COX-1 不同, COX-2 为诱导型环氧酶, 在基础水平下, COX-2 在大多数

组织内表达量很低, 当细胞受到炎症等损伤刺激时, COX-2 的表达则明显上升。COX-2 在炎症性 PGE₂ 生物合成中发挥的重要作用为 COX-2 选择性抑制剂成为第二代 NSAIDs 提供了依据, 与第一代传统的 COX-1/COX-2 非选择性抑制剂不同, COX-2 选择性抑制剂在解热镇痛抗炎的同时减少了胃肠道副作用 [3]。然而临床研究显示, 长期使用 COX-2 选择性抑制剂会使患者心肌梗死、心力衰竭和心脏猝死等心血管事件的风险大大增加 [4]。近年来, 这些心血管并发症的分子机制被广泛研究, 主要原因是由于 COX-2 抑制剂在抑制炎症性 PGE₂ 产生的同时, 也阻断了血管中具有心血管保护作用的前列环素 (PGI₂) 的产生 [5, 6], 或是由于阻断了肾脏 COX-2 对 ADMA 产生的抑制, 致使内皮型一氧化氮合酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS) 表达下降、NO 产生减少 [7, 8], 从而使具有心血管疾病潜在风险因素的患者血栓形成, 高血压和心脏衰竭的发生率大大增加 [9]。因此, 如何选择性抑制炎症性 PGE₂ 的生物合成或阻断其生物活性, 而不影响其它前列腺素尤其是 PGI₂ 的产生, 成为新型 NSAIDs 制药靶点的主要方向。

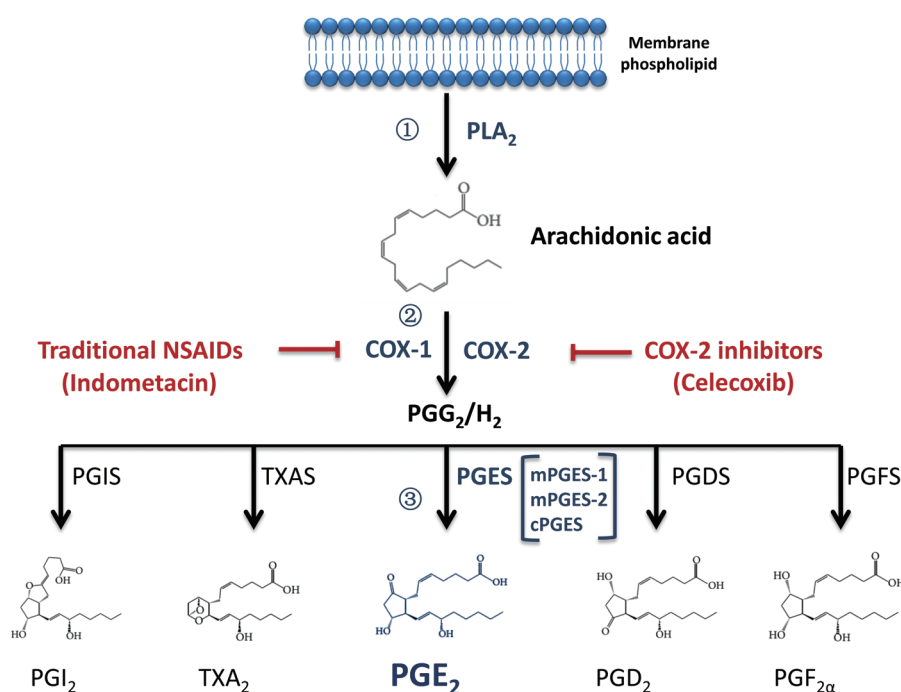


图 1. 前列腺素E₂的生物合成途径

Fig. 1. Biosynthesis pathway of prostaglandin E₂ (PGE₂). PLA₂: phospholipase A₂; NSAIDs: non-steroidal anti-inflammatory drugs; COX-1/2: cyclooxygenase-1/2; PGI₂: prostaglandin I₂; TXA₂: thromboxane A₂; PGD₂: prostaglandin D₂; PGF_{2α}: prostaglandin F_{2α}; PGES: PGE₂ synthase; PGIS: PGI₂ synthase; PGDS: PGD₂ synthase; PGFS: PGF_{2α} synthase; mPGES-1: microsomal prostaglandin E synthase-1; mPGES-2: microsomal prostaglandin E synthase-2; cPGES: cytosolic PGE₂ synthase.

目前为止, 已知的 PGES 主要有 3 种, 即膜结合型前列腺素 E₂ 合酶 -1 (microsomal prostaglandin E synthase-1, mPGES-1)、-2 (mPGES-2) 和胞浆型前列腺素 E₂ 合酶 (cytosolic PGE₂ synthase, cPGES)。三种 PGES 分别由三种不同基因编码, 并具有不同的组织分布和细胞内定位, 它们在介导 PGE₂ 生物合成中与 COX-1 和 COX-2 的耦联方式也不同。cPGES 作为基础表达型 PGES 通常与 COX-1 耦联, 负责生理状态下 PGE₂ 的产生。相反, mPGES-1 则作为一种可诱导型合酶主要与 COX-2 耦联, 介导多种病理生理状态下如炎症、疼痛、发热时 PGE₂ 的合成。mPGES-2 功能上既与 COX-1 又与 COX-2 耦联, 通常不受病理生理因素调节, 有研究发现敲除 mPGES-2 不会导致体内 PGE₂ 的生成减少^[10], 其在体内 PGE₂ 产生中的真正作用尚不明确。此外, PGE₂ 发挥生物学活性主要通过作用于细胞膜上的四个七次跨膜 G 蛋白耦联受体, 即 PGE₂ 受体 1 (EP1)、EP2、EP3 和 EP4, 进而激活下游多种信号通路^[11, 12]。其中, EP1 受体主要与 Gq 蛋白结合从而增加细胞内 Ca²⁺ 浓度, EP2 和 EP4 受体主要与 Gs 蛋白结合, 引起细胞内 cAMP 浓度的增加, 而 EP3 受体则主要与 Gi 蛋白耦联, 使细胞内 cAMP 水平降低^[13, 14]。人 EP3 受体至少有 8 个亚型, 可以激活其它不同的信号通路, 如提高细胞内 Ca²⁺ 水平, 激活 Rho 激酶信号通路等。EP4 受体也可以激活其它信号通路。

如上所述, COX-2 选择性 NSAIDs 的心血管副作用主要与其在抑制炎症性 PGE₂ 的同时也抑制了 PGI₂ 等心血管保护性前列腺素的产生有关。理论上, 抑制 PGE₂ 终末合成酶 mPGES-1 或靶向 PGE₂ 的受体可以减少炎症性 PGE₂ 的合成或阻断其生物学活性而不影响其他前列腺素, 因此成为新一代 NSAIDs 的热门制药靶点, 而 mPGES-1 和 PGE₂ 受体在心血管疾病中的作用也受到广泛关注 (表 1)。临床经验表明, 血压异常增高和冠脉血栓形成是使用 COX-2 选择性抑制剂最常见的心血管负性事件, 由于血压升高和血栓发生而引起的中风和急性心肌梗死是很多老年患者致残或致死的重要原因。因此, 阐明 mPGES-1 和 EP 受体在高血压、血栓形成和心肌梗死中的作用是目前研究的重要方向, 也是本文综述的重点内容, 同时我们也将对 mPGES-1 和 EP 受体在动脉粥样硬化等炎症性心血管疾病中的作用做一总结。

1 mPGES-1和血压调节

高血压是使用 COX-2 选择性抑制剂最常见的心血管副作用之一, mPGES-1 作为新型 NSAIDs 的潜在制药靶点, 其在血压调节中的作用备受关注。通过构建全身性 mPGES-1 基因敲除小鼠, Cheng 和 Francoise 等的研究显示, 无论在基础状态下, 还是在盐敏感性高血压动物模型中, mPGES-1 基因敲除均不影响小鼠的动脉血压^[15, 16]。在血管紧张素 II (angiotensin II, AngII) 诱导的腹主动脉瘤或心肌梗厚的动物模型中, 敲除 mPGES-1 也没有加速高血压的发生^[17, 18]。进一步, Avendaño 等人在高血压动物模型的血管组织及高血压患者的外周血单核细胞中, 均检测到 mPGES-1 的表达增加和 PGE₂ 的产生增多^[19], 并证明人外周血单核细胞 mPGES-1 mRNA 的表达水平与患者颈动脉内膜中层厚度和 NADPH 氧化酶依赖性超氧化物的生成呈显著正相关^[20]; 敲除 mPGES-1 则可通过抑制 PGE₂ 降低平滑肌细胞 NADPH 氧化酶活性、提高细胞线粒体膜电位, 进而抑制血管炎症和氧化应激反应, 延缓血管收缩反应和内皮功能障碍, 并最终保护 AngII 诱导的管壁增厚、硬化等高血压性血管重构过程^[20]。除对 PGE₂ 的直接抑制外, 由于底物代偿原则, 其他前列腺素尤其是血管舒张因子 PGI₂ 在 mPGES-1 基因敲除后也表现出代偿性的分泌增加, 这对上述 mPGES-1 基因敲除对高血压和高血压相关血管重构的保护作用也有一定贡献^[17, 20]。同样, 离体实验也显示, mPGES-1 抑制剂可通过增加 PGI₂ 抑制去甲肾上腺素诱导的血管收缩, 而 COX-2 抑制剂则反而促进去甲肾上腺素诱导的血管收缩^[21], 提示与 COX-2 抑制剂相反, mPGES-1 抑制剂不但不会增加甚至还可能延缓高血压及相关器官损伤的发生。

然而与以上结论截然相反, 我们和 Jia 等人的研究却显示, 敲除 mPGES-1 可明显加重高盐饮食或 AngII 诱导的高血压的发生^[22, 23], 机制研究提示其与加重血管氧化应激反应及削弱肾脏 Na⁺ 的排泄有关, 给予抗氧化剂 Tempol 可完全逆转 mPGES-1 敲除小鼠的高血压, 而在终止抗氧化剂处理后 mPGES-1 敲除小鼠的高血压则完全恢复。此外, 尽管我们的研究提示巨噬细胞或血管细胞特异性敲除 mPGES-1 对基础水平和高盐诱导的高血压均无显著影响^[24], Zhang 等人通过骨髓移植等方法发现, 骨髓细胞来源的 COX-2-mPGES-1-PGE₂ 通路的缺失可能破坏肾脏或皮肤 Na⁺ 代谢的生理稳态, 进而

表1. 前列腺素E₂合酶和受体敲除小鼠的心血管表型Table 1. Cardiovascular phenotypes of mPGES-1 and PGE₂ receptors knockout mice

	Mouse model	Phenotype	Reference
mPGES-1	Global KO	Blood pressure -	[15–18]
		Blood pressure ↑	[22, 23]
		Thrombosis -	[15]
		Myocardial remodeling -	[18, 71, 72]
		Myocardial remodeling ↓	[73]
		Myocardial remodeling ↑	[74]
		Atherosclerosis ↓	[104]
		Vascular injury ↓	[105]
		Abdominal aortic aneurysm ↓	[17]
	EC cKO & VSMC cKO	Blood pressure -	[24]
		Thrombosis -	[24]
		Atherosclerosis -	[52]
	Macrophage cKO	Vascular injury ↑	[24]
		Blood pressure -	[52]
		Blood pressure ↑	[25, 26]
		Myocardial remodeling -	[76]
		Myocardial remodeling ↑	[77]
		Atherosclerosis ↓	[52]
EP1	Global KO	Vascular injury ↓	[24]
EP2	Global KO	Blood pressure ↓	[29]
EP3	Global KO	Blood pressure ↑	[31, 33, 40]
		Vascular remodeling ↑	[124]
		Blood pressure ↓	[30, 35]
EP4	Global KO	Thrombosis ↓	[61]
		Thrombosis ↓	[62]
		Atherosclerosis ↑	[125]
	Platelet cKO	Atherosclerosis ↑	[125]
	Hepatocyte cKO	Blood pressure ↑	[40, 43]
	Global KO	Myocardial remodeling ↑	[78]
		Abdominal aortic aneurysm ↓	[111]
		Blood pressure ↑	[45]
	EC cKO	Blood pressure ↑	[46, 47]
	VSMC cKO	Blood pressure ↓	[43]
	CM cKO	Abdominal aortic aneurysm ↓	[47]
		Myocardial remodeling ↓	[83]
		Abdominal aortic aneurysm ↑	[115]
	Macrophage cKO	Atherosclerosis ↓	[113]
		Atherosclerosis ↑	[114]

↑, accelerated/increased; ↓, improved/decreased; -, unchanged; EC, endothelial cell; VSMC, vascular smooth muscle cell; CM, cardio-myocyte; KO, knockout; cKO, conditional knockout.

加速高盐饮食诱导的高血压的发生^[25, 26]。对于上述矛盾性的实验结果，目前尚没有明确的解释，不同的基因背景、不同的实验设计方案、不同的基因敲除方式、以及不同的动物饲养环境都有可能是造成此差异性结果的原因。事实上，有一篇论文曾明确指出，遗传背景可显著改变 mPGES-1 基因敲除对

小鼠动脉血压的影响，对于 DBA/11acJ 背景的小鼠而言，敲除 mPGES-1 基因对血压没有显著影响，而在 129/SvEv 背景下，mPGES-1 敲除小鼠则易患上更严重的高血压^[27]。因此，与 COX-2 选择性 NSAIDs 相比，抑制 mPGES-1 是否可减少高血压的发生仍需在临床研究中进一步评估。

2 EP受体与血压调节

PGE₂ 通过结合不同的 EP 受体调节血管的收缩和舒张功能。在通常情况下, PGE₂ 作用于 EP1 和 EP3 受体引起血管收缩, 血压升高^[28-30]; 而激活 EP2 和 EP4 受体则可引起血管舒张, 血压下降^[31, 32], 但 4 种受体的综合作用是使血管舒张, 因此外源性给予 PGE₂ 及其类似物可引起动脉血压下降^[30, 33] (图 2)。

通过对 4 种受体的基因敲除小鼠模型的深入研究和对具有不同选择性的受体激动剂和拮抗剂的使用, PGE₂ 调节血管张力和血压的机制已逐渐明晰。研究表明, EP1 受体主要与 Ca²⁺ 相耦联, EP3 受体主要与 Gi 蛋白耦联减少 cAMP 的产生, 两者均可以收缩血管平滑肌, 介导 PGE₂ 的升压作用^[13, 14]。我们以往的研究显示, 在 EP1 受体敲除小鼠中, 外源性 PGE₂ 所导致的舒血管效应和降压反应均明显减弱; 而 EP3 受体的敲除, 尽管对外源性 PGE₂ 的降压作用没有显著影响, 但对 PGE₂ 导致的舒血管效应的抑制作用更长久^[29, 30]。基因敲除 EP1 或 EP3 受体均可显著降低小鼠基础血压并抑制 AngII 诱导

的高血压及其相关器官损伤^[29, 30], 而心肌细胞过表达 EP3 受体则可以加重 AngII 诱导的心肌损伤^[34]。此外, 最新研究表明, EP3 受体基因敲除或脑室注射 EP3 shRNA 慢病毒, 均可显著降低 L-NAME/ 高盐饮食诱导的高血压, 提示大脑中枢 EP3 受体的激活对高血压及其相关免疫反应也具有重要调节作用^[35]。中枢 EP1 受体的激活也被报道可以调节 AngII 引起的高血压和氧化应激反应^[36]。关于 EP1/EP3 受体激动剂和拮抗剂在血管反应和血压调节中的作用也有不少报道。EP1/EP3 受体的非选择性激动剂 sulprostone 可促进血管收缩和血压升高, 但这一血管加压作用在 EP1/EP3 受体敲除小鼠中是被明显抑制的^[29, 30]。在自发性高血压大鼠中, 用 SC19220 阻断 EP1 受体可以显著降低大鼠的基础血压^[29], 同时抑制 2 型糖尿病发展过程中引发的高血压^[37]。同样, EP3 受体拮抗剂 L-798106 可缓解 AngII 诱导的高血压及其心脏损伤^[34]。在体外实验中, 多种 EP1 和 EP3 受体的拮抗剂, 如 SC51322、DG-041、L-798106 也被报道可以抑制 AngII 对血管环产生的血管收缩作用^[29, 30, 38]。最后, 有研究表明, 激活 EP3

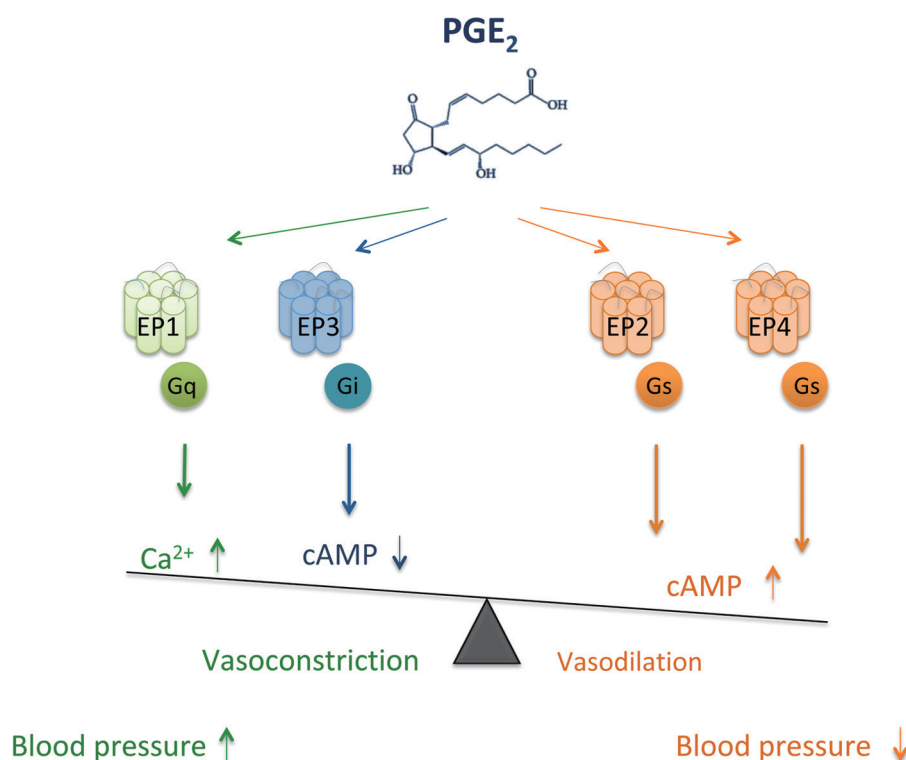


图 2. EP受体在血压调节中的作用

Fig. 2. The role of EP receptors in blood pressure regulation. PGE₂ increases blood pressure through EP1-mediated Ca²⁺ influx and EP3-mediated inhibition of cAMP synthesis, and decreases blood pressure via EP2- and EP4-mediated activation of cAMP synthesis.

受体可以促进低氧诱导的小鼠血管重构,加重肺动脉高压^[39]。

与 EP1 和 EP3 受体相反,激活 EP2 和 EP4 受体主要通过 Gs 相耦联,增加 cAMP 的产生,从而舒张血管平滑肌,降低血压。EP2 受体基因敲除小鼠在基础状态下收缩压轻微增加,且外源性 PGE₂ 引起的血压降低也明显被抑制^[31, 33, 40]。在高盐饮食诱导的高血压动物模型中,敲除 EP2 受体则可使小鼠血压进一步升高,提示 EP2 受体参与了盐敏感高血压的发生^[31]。但有趣的是,在 Hristovska 等人的体外血管环实验研究中,敲除 EP2 受体并没有影响 PGE₂ 的血管舒张功能,但 EP2 受体特异性激动剂 butaprost 则可以引起一定程度的血管舒张^[41]。EP4 受体在血压调节中的作用一直是近年来的研究热点。与其他三个 EP 受体的全基因敲除不同,传统的 EP4 受体基因敲除由于动脉导管未闭而对小鼠具有围产期致死性^[42]。因此,早期对 EP4 受体作为血管舒张受体的证据主要来自离体动脉血管环的实验研究。研究表明,敲除 EP4 受体或给予 EP4 受体拮抗剂均可以很大程度对抗 PGE₂ 的血管舒张作用,而给予 EP4 受体的激动剂则可以引起明显的血管舒张^[41]。然而,EP4 受体参与血压调节的体内研究却存在一定争议。尽管大部分证据支持 EP4 受体的降血压作用,EP4 受体基因敲除小鼠(出生后敲除)的基础血压高于正常,且 PGE₂ 的降压作用被显著抑制,同时高盐或 AngII 诱导的高血压也更加显著^[40, 43]。但 Wang 等人的研究则发现,激活 EP4 受体具有促进高血压发生的作用,在 SD 大鼠中抑制 EP4 受体可显著降低 AngII 诱导的血压升高^[44]。他们认为激活 EP4 受体可通过促进 AngII 诱导的肾素原受体在肾脏髓质的表达,进而增加肾素活性、上调血压。上述矛盾性的研究结果提示血管、肾脏或不同组织细胞 EP4 受体的选择性激活可能介导了不同的血压调节活性。

事实上,我们最新的研究表明,内皮细胞 EP4 受体在血压调节中至关重要,激活内皮细胞 EP4 受体可通过激活 AMPK 信号通路,上调 eNOS 的活性进而增加内皮细胞 NO 的合成,导致血管舒张和血压下降。在高盐饮食诱导的高血压模型中,内皮细胞特异性敲除 EP4 受体可导致血压显著升高,而内皮特异性 EP4 受体过表达的转基因小鼠血压则显著下降^[45]。同样,我们和 Hiromi 等人的最新研究均发现血管平滑肌细胞特异性敲除 EP4 受体也可导

致小鼠血压升高,并增加 AngII 的升压效应^[46, 47]。然而,同样应用组织特异性敲除小鼠进行研究,Herrera 等人则发现血管平滑肌细胞 EP4 受体特异性敲除小鼠的基础血压低于正常小鼠,且对盐敏感性血压反应和 AngII 诱导的高血压没有进一步影响^[43]。尽管 Herrera 等人通过进一步检测 EP4 受体敲除对速尿诱导的肾素表达和分泌的影响,认为敲除平滑肌细胞 EP4 受体可能部分通过减少肾素分泌进而降低血压,但 EP4 受体信号是否是肾素表达调节所必需尚需要进一步证实。由于 EP4 受体在肾脏组织高表达,其参与肾素表达调控的细胞来源及对肾素-血管紧张素系统的调节机制值得进一步探索。对于肾脏细胞和血管细胞特异性敲除 EP4 受体小鼠在血压调节中作用的直接比较研究,将有助于更好地明晰血管或肾脏组织来源的 EP4 受体在血压调控中的不同贡献。

综上所述,尽管综合认为 EP1 和 EP3 受体具有血管加压作用,EP2 和 EP4 受体具有降压作用,PGE₂ 对血压的调节同时受各受体亚型的组织细胞表达定位和动物基因背景以及其他各种因素之间复杂相互作用的影响。此外,尽管不是本文的讨论方向,除参与血管张力调节之外,PGE₂ 在肾脏水钠重吸收和血流动力学的调控中也发挥重要作用,也是 PGE₂ 参与血压调节的重要因素^[48]。选择性靶向 PGE₂ 受体有望发展成为治疗高血压和中风的新治疗靶点。

3 mPGES-1与血栓形成

血栓形成是 NSAIDs 诱发心血管事件最常见的风险因素,很多使用 NSAIDs 的患者,抗栓治疗都要同时进行^[49]。COX-2 选择性 NSAIDs 由于在抑制 PGE₂ 的同时也抑制了其他前列腺素,尤其是具有抑制血小板聚集和抗血栓形成作用的 PGI₂ 的产生,因此增加了血栓形成的发生风险^[50]。而抑制 PGE₂ 的终末合酶 mPGES-1,由于底物代偿原则,在抑制 PGE₂ 的同时相反可增加其他前列腺素,特别是 PGI₂ 的产生,因此被认为可能会减少血栓形成的发生风险^[51]。事实上,Cheng 等人通过动物实验也已证明,全身性敲除 mPGES-1 基因,光化学损伤诱导的颈动脉血栓形成速度没有改变^[15],血管细胞或巨噬细胞特异性敲除 mPGES-1 也不影响大血管和微血管的血栓形成过程^[24, 52]。Tang 等的研究进一步证实,与单纯的 mPGES-1 单基因敲除小

鼠相比,同时敲除 mPGES-1 和 PGI₂ 的受体 IP 可显著缩短动脉血栓的形成时间,加速血栓发生,而在动脉粥样硬化模型中,同时敲除 IP 受体则不会额外影响疾病进程^[53]。此外,在脂多糖诱导的炎症性小鼠中, mPGES-1 缺失可降低血小板活化和血小板白细胞聚集,提示抑制 mPGES-1 可能阻止炎症过程中血小板的活化,这对于 mPGES-1 抑制剂的心血管安全性具有重要意义^[54]。

4 EP受体与血栓形成

在血小板中,EP1 受体几乎不表达,EP2、EP3、EP4 受体均有表达,且 EP3 受体的表达量显著高于 EP2 和 EP4 受体。后 3 种受体在 PGE₂ 诱导的血小板聚集和血栓形成中的作用已经被明确研究。在通常情况下,低浓度 PGE₂ 通过与 EP3 受体结合增强血小板的功能,而高浓度 PGE₂ 则通过与 EP2 和 EP4 受体或 IP 受体结合抑制血小板的功能^[55-60]。Ma 等研究显示,使用 EP3 受体激动剂 AE-248 可浓度依赖性地促进血小板聚集,其机制可能与增加细胞内 Ca²⁺ 浓度和抑制 cAMP 有关^[61]。体内实验显示,EP3 受体基因敲除小鼠的尾静脉出血时间明显延长,当给予花生四烯酸/血栓素处理时,肺血栓形成和死亡率也下降^[61]。此外,Gross 等人研究发现,当在血小板中特异性敲除 EP3 受体时,动脉粥样硬化血栓形成明显减少^[62]。最近,Goharian 等在一项人的病例研究中首次报道了一对先天性 EP3 受体基因半缺失的患者,其血小板凝聚能力明显下降,且没有明显出血倾向,这一结果进一步支持了 EP3 受体拮抗剂预防动脉血栓形成的能力^[63]。事实上,EP3 受体选择性拮抗剂 DG-041 被认为是一种不会增加出血风险的,可有效对抗血小板凝聚和动脉粥样硬化血栓形成的药物^[64-66]。此外,低浓度 EP3 受体激动剂 sulprostone 可以促进血小板聚集,而高浓度则可能会抑制血小板聚集^[67]。相反,EP2 和 EP4 受体信号通路的激活则调节了 PGE₂ 的抗血小板功能^[57,58]。值得注意的是,Kuriyama 等观察到在血小板中单独敲除 EP2 或 EP4 受体,PGE₂ 对血小板聚集的抑制作用并没有改变,而当同时敲除 EP3 和 IP 受体后,PGE₂ 的抑制作用则显著增强^[68],提示在体内 EP3 受体介导的血小板聚集作用占相对主导地位^[68]。尽管如此,选择性激活 EP2 或 EP4 受体,特别是 EP4 受体,也有望成为开发新型抗血小板药物和预防血栓形成的合理策略^[69]。

5 mPGES-1与心肌梗死和心室重构

心肌梗死和梗死后的心室重构是影响心力衰竭发病率和死亡率的决定性因素。使用传统的 NSAIDs 或 COX-2 选择性抑制剂可使心力衰竭的风险增加一倍^[50]。心肌细胞 COX-2 的选择性缺失可诱导小鼠发生明显的心律失常并降低心功能^[70]。mPGES-1 在心肌梗死和心室重构中的作用是复杂的。Wu 等研究发现,与 COX-2 抑制剂不同,mPGES-1 基因敲除不会增加小鼠冠脉闭塞后的缺血性心肌损伤或死亡,这一保护作用主要来源于 mPGES-1 敲除后循环血中 PGI₂ 的代偿增高^[71,72]。我们近期的研究也表明,敲除 mPGES-1 不影响异丙肾上腺素诱导的应激性心功能下降,但可以改善心脏重构过程,其保护机制与 PGE₂ 的减少和 PGI₂ 的代偿增加有关^[73]。然而,在 AngII 介导的心脏损伤模型中,Harding 等人发现 mPGES-1 缺失不影响心肌重构,但可加速心力衰竭的发生^[18]。在冠脉结扎诱导的心肌梗死模型中,Degousee 等人发现 mPGES-1 基因敲除小鼠的术后存活率明显降低,且心脏功能下降、心室重构恶化^[74]。此外,Zhu 等人发现内皮细胞 COX-1/mPGES-1 来源的 PGE₂ 通路对急性缺血再灌注诱导的心功能紊乱有改善作用,而 COX-2 衍生的 PGI₂ 则主要介导心肌梗死后的慢性修复过程^[75]。我们的研究表明,巨噬细胞选择性缺失 mPGES-1 不会对心肌梗死后的重构过程产生不利影响,且可显著提高心肌梗死手术后小鼠的存活率^[76]。Degousee 等通过骨髓移植方法则发现,骨髓细胞敲除 mPGES-1 对心肌梗死后的心室重构过程有一定负性影响^[77],但该研究在敲除小鼠的心肌细胞中检测到了更高水平的 PGE₂,提示心脏固有细胞,如心脏成纤维细胞或心肌细胞表达的 mPGES-1 可能在心肌梗死和心室重构过程中也发挥着重要作用。综上,mPGES-1 在心肌梗死和心室重构中的作用尚不明确,使用 mPGES-1 抑制剂是否可避免或降低心力衰竭的发生风险尚需要进一步研究。

6 EP受体与心肌梗死和心室重构

尽管 4 种 EP 受体在心脏中的表达在不同研究之间存在差异,但研究认为 EP4 受体在急性心肌梗死后的心脏组织中高表达^[78]。靶向 EP4 受体在心肌梗死和心力衰竭的研究中已引起了广泛的关注。给予 EP4 受体选择性激动剂 EP4RAG 处理,可有效降低心脏移植术后的急性心脏排斥反应,防止同种

异体移植排斥, 并延长移植小鼠的存活时间, 其保护机制与心脏 EP4 受体激活抑制 NF κ B 介导的炎症反应有关^[79]。在缺血再灌注诱导的急性心肌梗死模型中研究发现, 敲除 EP4 受体可加重心功能下降, 恶化心室重构^[78]; 而使用 EP4 受体激动剂 4819-CD 或 EP4RAG 预处理则均可显著减少心肌梗死面积, 改善心功能^[78, 80]。内皮细胞特异性激活 EP4 受体对缺血再灌注诱导的心功能紊乱也有一定保护作用, 其作用机制与改善微循环障碍、促进血管再内皮化有关^[75]。同样, 在永久性冠脉结扎诱导的心肌梗死模型中, Bryson 等人的最新研究表明, 过表达 EP4 受体可通过抑制炎症巨噬细胞浸润和趋化改善梗死后的心功能紊乱和心脏重构过程^[81]。Qian 等人的研究则表明, 在冠脉结扎诱导的心肌梗死模型中, 选择性敲除心肌细胞 EP4 受体, 虽然小鼠的心室重构过程如心肌肥厚和纤维化有所改善, 但却同时伴随着一定程度的心脏功能受损, 提示心肌细胞 EP4 受体激活诱导的心肌肥厚等重构过程对心肌梗死后心功能的恢复可能有一定的保护作用, 而 EP4 受体在其他细胞类型 (如成纤维细胞和巨噬细胞) 中则可能发挥不同的作用^[82, 83]。综上, 选择性激活 EP4 受体有望成为治疗心肌梗死和心力衰竭的一个潜在的治疗方向。有趣的是, 在 Muraoka 等人最新的研究中, EP4 受体被证明在成体心脏成纤维细胞中高表达, 传统的非甾体类抗炎药 diclofenac 可通过抑制 PGE₂/EP4 受体途径促进心脏成纤维细胞进行心脏重编程, 而使用 EP4 受体选择性激动剂 ONO-AE1-329 可阻断心脏重编程过程, 这一研究为以 EP4 受体为靶点治疗心力衰竭开辟了另一新方向^[84]。

关于 EP3 受体, 虽然一些研究表明使用 EP3 受体激动剂对啮齿类动物和猪的缺血再灌注损伤具有心血管保护作用^[85, 86], 但其他研究表明, EP3 受体过表达可能激活钙调神经磷酸酶, 促进缺血再灌注后的心肌肥厚^[87]。此外, PGE₂ 可能通过激活 EP3 受体及其下游信号通路, 进而调节 MEF2 的转录, 加速炎症性心室重构过程^[88]。这些结果提示, EP3 受体在心肌梗死和心室重构中的作用具有两面性, 这可能与 EP3 受体在心脏表达的不同亚型有关。最近, Liu 等人指出 PGE₂-EP3 受体信号通路在维持心脏正常生长发育中发挥重要作用, 他们发现小鼠体内缺乏 EP3 受体, 即使在静息状态下, 也会导致 16~18 周龄小鼠发生心肌偏心性肥大和纤维化^[89]。

Tang 等人的研究也表明, 选择性激活巨噬细胞的 EP3 受体可通过改善修复性巨噬细胞介导的血管再生和心室重构, 进而促进心肌梗死后的心脏修复过程^[90]。因此, EP3 受体可能成为治疗心肌梗死和心室重构的潜在治疗靶点。EP1 和 EP2 受体在心肌梗死和心脏重构中的作用研究较少。体外数据显示, PGE₂ 通过激活 EP1 受体刺激心肌成纤维细胞增殖^[91], 并通过激活 EP2 和 EP4 受体介导心脏缺血再灌注后的冠脉流出物对心肌细胞钙顺变和细胞收缩的影响^[92]。然而, 目前仍缺乏 EP1 和 EP2 受体参与心肌梗死和梗死后心脏重构的体内研究的直接证据。

7 mPGES-1与动脉粥样硬化和其他炎症性血管疾病

动脉粥样硬化是一种复杂的慢性炎症性血管疾病, COX-2/mPGES-1/PGE₂ 轴与动脉粥样硬化斑块的形成密切相关^[93, 94]。在低密度脂蛋白受体 (low density lipoprotein receptor, LDLR) 和载脂蛋白 E (apolipoprotein E, ApoE) 缺陷的动脉粥样硬化模型小鼠中, COX-2 抑制剂或基因敲除被证明可以延缓^[95, 96]、加速^[97, 98]、抑或不影响^[99–101] 动脉粥样斑块的形成进程。这些矛盾的结果可能归因于动物实验干预时间、小鼠模型的差异以及检测方法的差异, 但也与不同细胞来源的 COX-2 具有不同的心血管生物学活性有关。研究表明, 在高脂饮食诱导的动脉粥样硬化动物模型中, 巨噬细胞选择性敲除 COX-2 可加速粥样硬化的发生, 而血管细胞选择性敲除 COX-2 则可延缓动脉粥样硬化的发生和发展^[102, 103]。同样, 尽管有研究报道全身性敲除 mPGES-1 表现出保护动脉粥样硬化的作用^[104], 但我们的研究显示, mPGES-1 及其介导产生的 PGE₂ 在心血管功能调节中也表现出一定的细胞特异性。巨噬细胞选择性敲除 mPGES-1 可通过调节 iNOS 介导的氧化应激反应, 缓解动脉粥样硬化的发生和发展过程。相反, 血管细胞如平滑肌细胞、内皮细胞敲除 mPGES-1 对动脉粥样硬化则没有显著影响^[52]。有趣的是, 我们的研究结果显示, 与全身性敲除 mPGES-1 不同, 巨噬细胞特异性敲除 mPGES-1 对尿液中的 PGI₂ 无影响, 提示其对动脉粥样硬化的保护作用主要是通过抑制炎症性 PGE₂ 的产生而实现的^[52]。事实上, 已有临床证据提示巨噬细胞 mPGES-1 在急性冠脉缺血性综合征发生中的重要作

用, 其机制可能与基质金属蛋白酶诱导的斑块破裂有关^[94]。相似的研究表明, 在小鼠股动脉导丝拉伤模拟血管再狭窄模型中, 不同类型细胞(巨噬细胞、血管平滑肌细胞、内皮细胞)来源的 mPGES-1 在血管损伤修复过程中发挥着截然相反的作用: 与传统的全身性 mPGES-1 基因敲除不同^[105], 选择性抑制血管细胞的 mPGES-1 不仅不能缓解, 相反明显加重了血管损伤反应, 而选择性抑制巨噬细胞的 mPGES-1 则可以减轻血管损伤, 促进血管修复^[24]。同样, mPGES-1 与人腹主动脉瘤发生的危险因素及微血管增生正相关^[106, 107], 敲除 mPGES-1 也被证明可通过抑制氧化应激反应延缓小鼠腹主动脉瘤的发生和发展^[17]。我们待发表的研究也证实, 选择性敲除巨噬细胞的 mPGES-1 对腹主动脉瘤具有显著的改善作用。综上, 靶向巨噬细胞 mPGES-1 不仅可以保留全身性抑制 mPGES-1 对动脉粥样硬化等炎症性血管疾病的保护效应, 并且由于其同时避免了对具有心血管保护性的血管细胞来源的 mPGES-1 和 PGE₂ 的抑制, 因而可能具有更好的治疗效果。这些研究为巨噬细胞 mPGES-1 成为新型具有心血管保护作用的解热镇痛药的潜在靶点提供了理论依据。尽管如此, 考虑到服用 NSAIDs 的人通常已经患有动脉粥样硬化性疾病, 这种选择性抑制是否能逆转已建立的炎症性血管疾病目前还是未知。

8 EP受体与动脉粥样硬化和其他炎症性血管疾病

大量证据表明, EP 受体在动脉粥样硬化等炎症性血管疾病中也发挥了重要作用^[108]。在颈动脉粥样硬化患者的外周血单核细胞和斑块炎症区检测到了 EP 受体的表达增加^[109]。EP4 受体被证明是人动脉粥样硬化斑块中表达量最高的 PGE₂ 受体, EP4 受体的表达与人动脉粥样硬化斑块的炎症反应程度及基质金属蛋白酶的表达正相关^[106, 110]。有研究表明, 不管是 EP4 受体基因敲除还是使用 EP4 受体选择性抑制剂, 均可抑制动脉瘤的发生和发展^[111, 112]。选择性敲除巨噬细胞的 EP4 受体, 可通过促进巨噬细胞凋亡, 抑制早期动脉粥样硬化的发生和发展^[113]。然而, Tang 等人的研究则表明, 髓系巨噬细胞特异性敲除 EP4 受体对早期动脉粥样硬化斑块的大小和形态影响不大, 但在动脉粥样硬化后期可加速局部炎症反应, 促进炎症细胞浸润, 并减少斑块内平滑肌细胞含量, 增加破裂风险^[114]。

有证据表明, 相对于斑块大小而言, 斑块局部的炎症程度可能跟预后有更直接的关系, 因此, 选择性靶向巨噬细胞 EP4 受体可能成为抑制动脉粥样硬化炎症的一个有吸引力的治疗靶点。此外, 髓系巨噬细胞敲除 EP4 受体, 可促进血管弹力板断裂, 加剧动脉瘤的发生和发展^[115]。同样, 激活 EP4 受体可抑制白细胞与内皮细胞的黏附, 并限制血管损伤后新生内膜的形成。内皮细胞特异性敲除 EP4 受体可抑制血管再内皮化, 增加新生内膜白细胞黏附, 进而加剧新生内膜的形成^[116]。平滑肌细胞 EP4 受体在炎症性血管疾病中的作用也存在争议。我们近期的研究表明, 选择性激活血管平滑肌细胞的 EP4 受体可通过降低血管局部炎症反应和氧化应激水平、抑制基质金属蛋白酶的活性, 进而延缓主动脉夹层和动脉瘤的发生^[46]。然而, Hiromi 等人的研究则观察到了不同的实验结果, 他们发现血管平滑肌细胞过表达 EP4 受体主要通过增加炎症单核巨噬细胞在血管局部的浸润, 促进弹力板断裂, 进而加剧动脉瘤的发生, 而血管平滑肌细胞特异性 EP4 受体半敲除则可降低动脉瘤的发生率^[47]。这些差异性研究结果可能是由于实验方案的不同或实验动物背景的差异所导致, 但也提示维持血管平滑肌细胞的内环境稳定并使免疫细胞发挥保护作用需要严格的适当水平的 PGE₂/EP4 受体信号通路的激活, 过量激活或完全缺失 EP4 受体信号均有可能引起炎症反应加重, 血管损伤恶化。此外, EP4 受体在炎症性血管疾病中的差异作用也可能与 EP4 受体激活下游信号通路的复杂性有关。虽然 EP4 受体被认为主要通过 Gs 蛋白耦联, 激活腺苷酸环化酶, 升高细胞内 cAMP 水平, 激活蛋白激酶 A, 进而发挥病理生理学作用。但也有研究表明, EP4 受体可耦联 Gi 蛋白进而抑制腺苷酸环化酶/cAMP 通路。EP4 受体也被证明可通过激活或抑制 PI3K/Akt、MAPK/ERK、NFκB 等不同信号通路在炎症性心血管疾病中发挥多重作用^[108, 117]。比如, PGE₂/EP4 受体可通过 cAMP-PKA 信号通路介导平滑肌细胞表型分化^[118]或促进巨噬细胞分泌基质金属蛋白酶^[119]; 也可通过 PI3K/Akt 通路抑制斑块局部细胞凋亡^[113], 进而促进动脉粥样硬化发生和发展。但也有研究表明, PGE₂/EP4 受体主要通过抑制 NFκB 信号通路, 减少巨噬细胞分泌炎症细胞因子和趋化因子, 因而发挥抗动脉粥样硬化的作用^[120, 121]。综上, PGE₂-EP4 受体通路在动脉粥样硬化、动脉瘤等疾病病理生理

机制中的重要性仍值得进一步探索。选择性针对疾病不同病变阶段靶向某种特异的组织细胞可能会是 EP4 受体选择性激动剂或抑制剂在炎症性心血管疾病中应用的必要手段。

EP2 受体的激活在动脉粥样硬化等炎症性血管疾病中也发挥重要作用。Li 等人的研究表明, 在动脉粥样硬化早期, EP2 受体可作为氧化磷脂 OxPA-PC 的受体, 激活单核细胞向内皮细胞的黏附过程, 促进动脉粥样硬化的发生和发展^[122]。在人腹主动脉瘤组织中也检测到了 EP2 受体的高表达^[107]。PGE₂-EP2-NFκB 信号通路被认为是颅内动脉瘤的潜在治疗靶点^[123]。此外我们的研究表明, 在小鼠导线拉伤诱导的血管再狭窄模型中, EP2 受体基因敲除可通过影响平滑肌细胞的增殖和迁移, 促进血管内膜增生, 加速血管损伤后的病理性重构过程^[124]。因此选择性靶向 EP2 受体也可能为动脉粥样硬化、血管再狭窄等炎症性血管疾病提供治疗价值。

EP1 和 EP3 受体主要表达在动脉粥样硬化斑块中的巨噬细胞中^[109]。Yan 等人研究显示, 在高脂饮食诱导的 LDLR 受体敲除小鼠模型中, 肝脏特异性敲除 EP3 受体可通过抑制胆汁酸的生物合成, 进而加重动脉粥样硬化的发生和发展^[125]。体外实验表明, ox-LDL 可通过抑制巨噬细胞中 EP3 受体的表达, 进而抑制其介导的抗炎和抗动脉粥样硬化的作用^[126]。在血管再狭窄模型中, Zhang 等人通过筛选各种 EP 受体的选择性抑制剂发现, 抑制 EP3 受体, 尤其是其 α 和 β 剪接受体, 会通过影响血管平滑肌细胞的增殖和迁移, 进而限制新生内膜增生, 而过表达 EP3α 和 β 亚型则可以加重血管新生内膜的形成^[127]。EP1 受体在动脉粥样硬化疾病中的直接作用尚有待进一步研究。

9 小结

PGE₂ 广泛参与了心血管系统的功能调节和稳态维持。目前为止, 作为 NSAIDs 研发的新方向, mPGES-1 特异性抑制剂已部分进入临床试验。然而, 动物实验表明, 虽然靶向抑制 mPGES-1 在动脉粥样硬化等炎症性血管疾病中具有一定的保护作用, 其在心脏疾病中的安全性尚有争议, 不同的组织细胞来源的 mPGES-1 及其介导产生的 PGE₂ 可能具有不同甚至相反的作用, 值得进一步深入探究。此外, EP 受体在心血管稳态和疾病中也发挥重要作用, 多种 EP 受体的特异性激动剂和拮抗剂已被证明会

对心血管疾病的发生、发展和转归产生显著影响, 但其在临床中的应用价值尚需要进一步明确。

参考文献

- 1 Yang G, Chen L, Zhang Y, Zhang X, Wu J, Li S, Wei M, Zhang Z, Breyer MD, Guan Y. Expression of mouse membrane-associated prostaglandin E2 synthase-2 (mPGES-2) along the urogenital tract. *Biochim Biophys Acta* 2006; 1761(12): 1459–1468.
- 2 Yang G, Chen L. An update of microsomal prostaglandin E synthase-1 and PGE2 receptors in cardiovascular health and diseases. *Oxid Med Cell Longev* 2016; 2016: 5249086.
- 3 Chen L, Yang G, Grosser T. Prostanoids and inflammatory pain. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2013; 104–105: 58–66.
- 4 Grosser T, Yu Y, Fitzgerald GA. Emotion recollected in tranquility: lessons learned from the COX-2 saga. *Annu Rev Med* 2010; 61: 17–33.
- 5 Cheng Y, Austin SC, Rocca B, Koller BH, Coffman TM, Grosser T, Lawson JA, FitzGerald GA. Role of prostacyclin in the cardiovascular response to thromboxane A2. *Science* 2002; 296(5567): 539–541.
- 6 Rucker D, Dhamoon AS. Physiology, Thromboxane A2. *StatPearls* 2020. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. PMID: 30969639.
- 7 Ahmetaj-Shala B, Kirkby NS, Knowles R, Al'Yamani M, Mazi S, Wang Z, Tucker AT, Mackenzie L, Armstrong PC, Nüsing RM, Tomlinson JA, Warner TD, Leiper J, Mitchell JA. Evidence that links loss of cyclooxygenase-2 with increased asymmetric dimethylarginine: novel explanation of cardiovascular side effects associated with anti-inflammatory drugs. *Circulation* 2015; 131(7): 633–642.
- 8 Kirkby NS, Raouf J, Ahmetaj-Shala B, Liu B, Mazi SI, Edin ML, Chambers MG, Korotkova M, Wang X, Wahli W, Zeldin DC, Nüsing R, Zhou Y, Jakobsson PJ, Mitchell JA. Mechanistic definition of the cardiovascular mPGES-1/COX-2/ADMA axis. *Cardiovasc Res* 2020; 116(12): 1972–1980.
- 9 Yu Y, Ricciotti E, Scalia R, Tang SY, Grant G, Yu Z, Landesberg G, Crichton I, Wu W, Puré E, Funk CD, FitzGerald GA. Vascular COX-2 modulates blood pressure and thrombosis in mice. *Sci Transl Med* 2012; 4(132): 132ra154.
- 10 Jania LA, Chandrasekharan S, Backlund MG, Foley NA, Snouwaert J, Wang IM, Clark P, Audoly LP, Koller BH. Microsomal prostaglandin E synthase-2 is not essential for *in vivo* prostaglandin E2 biosynthesis. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2009; 88(3–4): 73–81.
- 11 Foord SM, Marks B, Stolz M, Bufflier E, Fraser NJ, Lee

- MG. The structure of the prostaglandin EP4 receptor gene and related pseudogenes. *Genomics* 1996; 35(1): 182–188.
- 12 Breyer RM, Bagdassarian CK, Myers SA, Breyer MD. Prostanoid receptors: subtypes and signaling. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2001; 41: 661–690.
- 13 Rao R, Redha R, Macias-Perez I, Su Y, Hao C, Zent R, Breyer MD, Pozzi A. Prostaglandin E2-EP4 receptor promotes endothelial cell migration via ERK activation and angiogenesis *in vivo*. *J Biol Chem* 2007; 282(23): 16959–16968.
- 14 Woodward DF, Jones RL, Narumiya S. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXXIII: classification of prostanoid receptors, updating 15 years of progress. *Pharmacol Rev* 2011; 63(3): 471–538.
- 15 Cheng Y, Wang M, Yu Y, Lawson J, Funk CD, Fitzgerald GA. Cyclooxygenases, microsomal prostaglandin E synthase-1, and cardiovascular function. *J Clin Invest* 2006; 116(5): 1391–1399.
- 16 Francois H, Facemire C, Kumar A, Audoly L, Koller B, Coffman T. Role of microsomal prostaglandin E synthase 1 in the kidney. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18(5): 1466–1475.
- 17 Wang M, Lee E, Song W, Ricciotti E, Rader DJ, Lawson JA, Puré E, FitzGerald GA. Microsomal prostaglandin E synthase-1 deletion suppresses oxidative stress and angiotensin II-induced abdominal aortic aneurysm formation. *Circulation* 2008; 117(10): 1302–1309.
- 18 Harding P, Yang XP, He Q, Lapointe MC. Lack of microsomal prostaglandin E synthase-1 reduces cardiac function following angiotensin II infusion. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011; 300(3): H1053–H1061.
- 19 Avendaño MS, Martínez-Revelles S, Aguado A, Simões MR, González-Amor M, Palacios R, Guillem-Llobat P, Vassallo DV, Vila L, García-Puig J, Beltrán LM, Alonso MJ, Cachofeiro MV, Salaices M, Briones AM. Role of COX-2-derived PGE2 on vascular stiffness and function in hypertension. *Br J Pharmacol* 2016; 173(9): 1541–1555.
- 20 Avendaño MS, García-Redondo AB, Zalba G, González-Amor M, Aguado A, Martínez-Revelles S, Beltrán LM, Camacho M, Cachofeiro V, Alonso MJ, Salaices M, Briones AM. mPGES-1 (microsomal prostaglandin E synthase-1) mediates vascular dysfunction in hypertension through oxidative stress. *Hypertension* 2018; 72(2): 492–502.
- 21 Ozen G, Gomez I, Daci A, Deschildre C, Boubaya L, Teskin O, Uydeş-Doğan BS, Jakobsson PJ, Longrois D, Topal G, Norel X. Inhibition of microsomal PGE synthase-1 reduces human vascular tone by increasing PGI₂: a safer alternative to COX-2 inhibition. *Br J Pharmacol* 2017; 174(22): 4087–4098.
- 22 Zhang DJ, Chen LH, Zhang YH, Yang GR, Dou D, Gao YS, Zhang XY, Kong XM, Zhao P, Pu D, Wei MF, Breyer MD, Guan YF. Enhanced pressor response to acute Ang II infusion in mice lacking membrane-associated prostaglandin E2 synthase-1. *Acta Pharmacol Sin* 2010; 31(10): 1284–1292.
- 23 Jia Z, Zhang A, Zhang H, Dong Z, Yang T. Deletion of microsomal prostaglandin E synthase-1 increases sensitivity to salt loading and angiotensin II infusion. *Circ Res* 2006; 99(11): 1243–1251.
- 24 Chen L, Yang G, Xu X, Grant G, Lawson JA, Bohlooly YM, FitzGerald GA. Cell selective cardiovascular biology of microsomal prostaglandin E synthase-1. *Circulation* 2013; 127(2): 233–243.
- 25 Zhang MZ, Yao B, Wang Y, Yang S, Wang S, Fan X, Harris RC. Inhibition of cyclooxygenase-2 in hematopoietic cells results in salt-sensitive hypertension. *J Clin Invest* 2015; 125(11): 4281–4294.
- 26 Stegbauer J, Coffman TM. Skin tight: macrophage-specific COX-2 induction links salt handling in kidney and skin. *J Clin Invest* 2015; 125(11): 4008–4010.
- 27 Facemire CS, Griffiths R, Audoly LP, Koller BH, Coffman TM. The impact of microsomal prostaglandin e synthase 1 on blood pressure is determined by genetic background. *Hypertension* 2010; 55(2): 531–538.
- 28 Yang T, Du Y. Distinct roles of central and peripheral prostaglandin E2 and EP subtypes in blood pressure regulation. *Am J Hypertens* 2012; 25(10): 1042–1049.
- 29 Guan Y, Zhang Y, Wu J, Qi Z, Yang G, Dou D, Gao Y, Chen L, Zhang X, Davis LS, Wei M, Fan X, Carosino M, Hao C, Imig JD, Breyer RM, Breyer MD. Antihypertensive effects of selective prostaglandin E2 receptor subtype 1 targeting. *J Clin Invest* 2007; 117(9): 2496–2505.
- 30 Chen L, Miao Y, Zhang Y, Dou D, Liu L, Tian X, Yang G, Pu D, Zhang X, Kang J, Gao Y, Wang S, Breyer MD, Wang N, Zhu Y, Huang Y, Breyer RM, Guan Y. Inactivation of the E-prostanoid 3 receptor attenuates the angiotensin II pressor response via decreasing arterial contractility. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012; 32(12): 3024–3032.
- 31 Kennedy CR, Zhang Y, Brandon S, Guan Y, Coffee K, Funk CD, Magnuson MA, Oates JA, Breyer MD, Breyer RM. Salt-sensitive hypertension and reduced fertility in mice lacking the prostaglandin EP2 receptor. *Nat Med* 1999; 5(2): 217–220.
- 32 Eskildsen MP, Hansen PB, Stubbe J, Toft A, Walter S, Marcussen N, Rasmussen LM, Vanhoutte PM, Jensen BL. Prostaglandin I2 and prostaglandin E2 modulate human intrarenal artery contractility through prostaglandin E2-EP4, prostacyclin-IP, and thromboxane A2-TP receptors. *Hypertension* 2014; 64(3): 551–556.
- 33 Zhang Y, Guan Y, Schneider A, Brandon S, Breyer RM,

- Breyer MD. Characterization of murine vasopressor and vasodepressor prostaglandin E₂ receptors. *Hypertension* 2000; 35(5): 1129–1134.
- 34 Bryson TD, Pandrangi TS, Khan SZ, Xu J, Pavlov TS, Ortiz PA, Peterson E, Harding P. The deleterious role of the prostaglandin E₂ EP₃ receptor in angiotensin II hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2020; 318(4): H867–H882.
 - 35 Xiao L, Itani HA, do Carmo LS, Carver LS, Breyer RM, Harrison DG. Central EP₃ (E Prostanoid 3) receptors mediate salt-sensitive hypertension and immune activation. *Hypertension* 2019; 74(6): 1507–1515.
 - 36 Cao X, Peterson JR, Wang G, Anrather J, Young CN, Guraju MR, Burmeister MA, Iadecola C, Davisson RL. Angiotensin II-dependent hypertension requires cyclooxygenase 1-derived prostaglandin E₂ and EP₁ receptor signaling in the subfornical organ of the brain. *Hypertension* 2012; 59(4): 869–876.
 - 37 Rutkai I, Feher A, Erdei N, Henrion D, Papp Z, Edes I, Koller A, Kaley G, Bagi Z. Activation of prostaglandin E₂ EP₁ receptor increases arteriolar tone and blood pressure in mice with type 2 diabetes. *Cardiovasc Res* 2009; 83(1): 148–154.
 - 38 Zhang ZH, Yu Y, Wei SG, Nakamura Y, Nakamura K, Felder RB. EP₃ receptors mediate PGE₂-induced hypothalamic paraventricular nucleus excitation and sympathetic activation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011; 301(4): H1559–H1569.
 - 39 Lu A, Zuo C, He Y, Chen G, Piao L, Zhang J, Xiao B, Shen Y, Tang J, Kong D, Alberti S, Chen D, Zuo S, Zhang Q, Yan S, Fei X, Yuan F, Zhou B, Duan S, Yu Y, Lazarus M, Su Y, Breyer RM, Funk CD, Yu Y. EP₃ receptor deficiency attenuates pulmonary hypertension through suppression of Rho/TGF- β 1 signaling. *J Clin Invest* 2015; 125(3): 1228–1242.
 - 40 Audoly LP, Tilley SL, Goulet J, Key M, Nguyen M, Stock JL, McNeish JD, Koller BH, Coffman TM. Identification of specific EP receptors responsible for the hemodynamic effects of PGE₂. *Am J Physiol* 1999; 277(3): H924–H930.
 - 41 Hristovska AM, Rasmussen LE, Hansen PB, Nielsen SS, Nüsing RM, Narumiya S, Vanhoutte P, Skøtt O, Jensen BL. Prostaglandin E₂ induces vascular relaxation by E-prostanoid 4 receptor-mediated activation of endothelial nitric oxide synthase. *Hypertension* 2007; 50(3): 525–530.
 - 42 Nguyen M, Camenisch T, Snouwaert JN, Hicks E, Coffman TM, Anderson PA, Malouf NN, Koller BH. The prostaglandin receptor EP₄ triggers remodelling of the cardiovascular system at birth. *Nature* 1997; 390(6655): 78–81.
 - 43 Herrera M, Yang T, Sparks MA, Manning MW, Koller BH, Coffman TM. Complex role for E-prostanoid 4 receptors in hypertension. *J Am Heart Assoc* 2019; 8(4): e010745.
 - 44 Wang F, Lu X, Peng K, Du Y, Zhou SF, Zhang A, Yang T. Prostaglandin E-prostanoid 4 receptor mediates angiotensin II-induced (pro)renin receptor expression in the rat renal medulla. *Hypertension* 2014; 64(2): 369–377.
 - 45 Xu H, Fang B, Du S, Wang S, Li Q, Jia X, Bao C, Ye L, Sui X, Qian L, Luan Z, Yang G, Zheng F, Wang N, Chen L, Zhang X, Guan Y. Endothelial cell prostaglandin E₂ receptor EP₄ is essential for blood pressure homeostasis. *JCI Insight* 2020; 5(13): e138505.
 - 46 Xu H, Du S, Fang B, Li C, Jia X, Zheng S, Wang S, Li Q, Su W, Wang N, Zheng F, Chen L, Zhang X, Gustafsson J, Guan Y. VSMC-specific EP₄ deletion exacerbates angiotensin II-induced aortic dissection by increasing vascular inflammation and blood pressure. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2019; 116(17): 8457–8462.
 - 47 Hiromi T, Yokoyama U, Kurotaki D, Mamun A, Ishiwata R, Ichikawa Y, Nishihara H, Umemura M, Fujita T, Yasuda S, Minami T, Goda M, Uchida K, Suzuki S, Takeuchi I, Masuda M, Breyer RM, Tamura T, Ishikawa Y. Excessive EP₄ signaling in smooth muscle cells induces abdominal aortic aneurysm by amplifying inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2020; 40(6): 1559–1573.
 - 48 Wang J, Liu M, Zhang X, Yang G, Chen L. Physiological and pathophysiological implications of PGE₂ and the PGE₂ synthases in the kidney. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2018; 134: 1–6.
 - 49 Patrignani P, Tacconelli S, Capone ML. Risk management profile of etoricoxib: an example of personalized medicine. *Ther Clin Risk Manag* 2008; 4(5): 983–997.
 - 50 Zhu L, Zhang Y, Guo Z, Wang M. Cardiovascular biology of prostanoids and drug discovery. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2020; 40(6): 1454–1463.
 - 51 Wang M, FitzGerald GA. Cardiovascular biology of microsomal prostaglandin E synthase-1. *Trends Cardiovasc Med* 2010; 20(6): 189–195.
 - 52 Chen L, Yang G, Monslow J, Todd L, Cormode DP, Tang J, Grant GR, DeLong JH, Tang SY, Lawson JA, Pure E, Fitzgerald GA. Myeloid cell microsomal prostaglandin E synthase-1 fosters atherogenesis in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014; 111(18): 6828–6833.
 - 53 Tang SY, Monslow J, G RG, Todd L, Pawelzik SC, Chen L, Lawson J, Puré E, FitzGerald GA. Cardiovascular consequences of Prostanoid I receptor deletion in microsomal prostaglandin E synthase-1-deficient hyperlipidemic mice. *Circulation* 2016; 134(4): 328–338.
 - 54 Raoof J, Mobarrez F, Larsson K, Jakobsson PJ, Korotkova M. Deletion of mPGES-1 affects platelet functions in mice. *Clin Sci (Lond)* 2016; 130(24): 2295–2303.

- 55 Iyú D, Glenn JR, White AE, Johnson AJ, Fox SC, Heptinstall S. The role of prostanoid receptors in mediating the effects of PGE₂ on human platelet function. *Platelets* 2010; 21(5): 329–342.
- 56 Schober LJ, Khandoga AL, Dwivedi S, Penz SM, Maruyama T, Brandl R, Siess W. The role of PGE₂ in human atherosclerotic plaque on platelet EP₃ and EP₄ receptor activation and platelet function in whole blood. *J Thromb Thrombolysis* 2011; 32(2): 158–166.
- 57 Smith JP, Haddad EV, Downey JD, Breyer RM, Boutaud O. PGE₂ decreases reactivity of human platelets by activating EP2 and EP4. *Thromb Res* 2010; 126(1): e23–e29.
- 58 Philipose S, Konya V, Sreckovic I, Marsche G, Lippe IT, Peskar BA, Heinemann A, Schuligoi R. The prostaglandin E2 receptor EP4 is expressed by human platelets and potently inhibits platelet aggregation and thrombus formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30(12): 2416–2423.
- 59 Petrucci G, De Cristofaro R, Rutella S, Ranelletti FO, Pocaterra D, Lancellotti S, Habib A, Patrono C, Rocca B. Prostaglandin E2 differentially modulates human platelet function through the prostanoid EP2 and EP3 receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 2011; 336(2): 391–402.
- 60 Hubertus K, Mischnik M, Timmer J, Herterich S, Mark R, Moulard M, Walter U, Geiger J. Reciprocal regulation of human platelet function by endogenous prostanoids and through multiple prostanoid receptors. *Eur J Pharmacol* 2014; 740: 15–27.
- 61 Ma H, Hara A, Xiao CY, Okada Y, Takahata O, Nakaya K, Sugimoto Y, Ichikawa A, Narumiya S, Ushikubi F. Increased bleeding tendency and decreased susceptibility to thromboembolism in mice lacking the prostaglandin E receptor subtype EP₃. *Circulation* 2001; 104(10): 1176–1180.
- 62 Gross S, Tilly P, Hentsch D, Vonesch JL, Fabre JE. Vascular wall-produced prostaglandin E2 exacerbates arterial thrombosis and atherothrombosis through platelet EP3 receptors. *J Exp Med* 2007; 204(2): 311–320.
- 63 Goharian TS, Fagerberg CR, Jensen BL, Graakjaer J, Brasch-Andersen C, Nybo M. Prostaglandin E₂-EP₃ receptor subtype gene deletion in mother and son impairs platelet aggregation. *Br J Haematol* 2019; 184(5): 851–853.
- 64 Heptinstall S, Espinosa DI, Manolopoulos P, Glenn JR, White AE, Johnson A, Dovlatova N, Fox SC, May JA, Hermann D, Magnusson O, Stefansson K, Hartman D, Gurney M. DG-041 inhibits the EP3 prostanoid receptor--a new target for inhibition of platelet function in atherothrombotic disease. *Platelets* 2008; 19(8): 605–613.
- 65 Tilly P, Charles AL, Ludwig S, Slimani F, Gross S, Meilhac O, Geny B, Stefansson K, Gurney ME, Fabre JE. Blocking the EP3 receptor for PGE2 with DG-041 decreases thrombosis without impairing haemostatic competence. *Cardio-vasc Res* 2014; 101(3): 482–491.
- 66 Mawhin MA, Tilly P, Fabre JE. The receptor EP3 to PGE2: A rational target to prevent atherothrombosis without inducing bleeding. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2015; 121(Pt A): 4–16.
- 67 Pasterk L, Philipose S, Eller K, Marsche G, Heinemann A, Schuligoi R. The EP3 agonist sulprostone enhances platelet adhesion but not thrombus formation under flow conditions. *Pharmacology* 2015; 96(3–4): 137–143.
- 68 Kuriyama S, Kashiwagi H, Yuhki K, Kojima F, Yamada T, Fujino T, Hara A, Takayama K, Maruyama T, Yoshida A, Narumiya S, Ushikubi F. Selective activation of the prostaglandin E2 receptor subtype EP2 or EP4 leads to inhibition of platelet aggregation. *Thromb Haemost* 2010; 104(4): 796–803.
- 69 Friedman EA, Ogletree ML, Haddad EV, Boutaud O. Understanding the role of prostaglandin E2 in regulating human platelet activity in health and disease. *Thromb Res* 2015; 136(3): 493–503.
- 70 Wang D, Patel VV, Ricciotti E, Zhou R, Levin MD, Gao E, Yu Z, Ferrari VA, Lu MM, Xu J, Zhang H, Hui Y, Cheng Y, Petrenko N, Yu Y, FitzGerald GA. Cardiomyocyte cyclooxygenase-2 influences cardiac rhythm and function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106(18): 7548–7552.
- 71 Wu D, Mennerich D, Arndt K, Sugiyama K, Ozaki N, Schwarz K, Wei J, Wu H, Bishopric NH, Doods H. Comparison of microsomal prostaglandin E synthase-1 deletion and COX-2 inhibition in acute cardiac ischemia in mice. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2009; 90(1–2): 21–25.
- 72 Wu D, Mennerich D, Arndt K, Sugiyama K, Ozaki N, Schwarz K, Wei J, Wu H, Bishopric NH, Doods H. The effects of microsomal prostaglandin E synthase-1 deletion in acute cardiac ischemia in mice. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2009; 81(1): 31–33.
- 73 Ji S, Guo R, Wang J, Qian L, Liu M, Xu H, Zhang J, Guan Y, Yang G, Chen L. Microsomal prostaglandin E₂ synthase-1 deletion attenuates isoproterenol-induced myocardial fibrosis in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 2020; 375(1): 40–48.
- 74 Degousee N, Fazel S, Angoulvant D, Stefanski E, Pawelzik SC, Korotkova M, Arab S, Liu P, Lindsay TF, Zhuo S, Butany J, Li RK, Audoly L, Schmidt R, Angioni C, Geisslinger G, Jakobsson PJ, Rubin BB. Microsomal prostaglandin E2 synthase-1 deletion leads to adverse left ventricular remodeling after myocardial infarction. *Circulation* 2008; 117(13): 1701–1710.
- 75 Zhu L, Xu C, Huo X, Hao H, Wan Q, Chen H, Zhang X,

- Breyer RM, Huang Y, Cao X. The cyclooxygenase-1/mPGES-1/endothelial prostaglandin EP4 receptor pathway constrains myocardial ischemia-reperfusion injury. *Nat Commun* 2019; 10(1): 1888.
- 76 Chen L, Yang G, Jiang T, Tang SY, Wang T, Wan Q, Wang M, FitzGerald GA. Myeloid cell mPges-1 deletion attenuates mortality without affecting remodeling after acute myocardial infarction in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 2019; 370(1): 18–24.
- 77 Degousee N, Simpson J, Fazel S, Scholich K, Angoulvant D, Angioni C, Schmidt H, Korotkova M, Stefanski E, Wang XH, Lindsay TF, Ofek E, Pierre S, Butany J, Jakobsson PJ, Keating A, Li RK, Nahrendorf M, Geisslinger G, Backx PH, Rubin BB. Lack of microsomal prostaglandin E₂ synthase-1 in bone marrow-derived myeloid cells impairs left ventricular function and increases mortality after acute myocardial infarction. *Circulation* 2012; 125(23): 2904–2913.
- 78 Xiao CY, Yuhki K, Hara A, Fujino T, Kuriyama S, Yamada T, Takayama K, Takahata O, Karibe H, Taniguchi T, Narumiya S, Ushikubi F. Prostaglandin E₂ protects the heart from ischemia-reperfusion injury via its receptor subtype EP4. *Circulation* 2004; 109(20): 2462–2468.
- 79 Ogawa M, Suzuki J, Kosuge H, Takayama K, Nagai R, Isobe M. The mechanism of anti-inflammatory effects of prostaglandin E₂ receptor 4 activation in murine cardiac transplantation. *Transplantation* 2009; 87(11): 1645–1653.
- 80 Hishikari K, Suzuki J, Ogawa M, Isobe K, Takahashi T, Onishi M, Takayama K, Isobe M. Pharmacological activation of the prostaglandin E₂ receptor EP4 improves cardiac function after myocardial ischaemia/reperfusion injury. *Cardiovasc Res* 2009; 81(1): 123–132.
- 81 Bryson TD, Gu X, Khalil RM, Khan S, Zhu L, Xu J, Peterson E, Yang XP, Harding P. Overexpression of prostaglandin E₂ EP4 receptor improves cardiac function after myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol* 2018; 118: 1–12.
- 82 Mendez M, LaPointe MC. PGE₂-induced hypertrophy of cardiac myocytes involves EP4 receptor-dependent activation of p42/44 MAPK and EGFR transactivation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 288(5): H2111–H2117.
- 83 Qian JY, Harding P, Liu Y, Shesely E, Yang XP, LaPointe MC. Reduced cardiac remodeling and function in cardiac-specific EP4 receptor knockout mice with myocardial infarction. *Hypertension* 2008; 51(2): 560–566.
- 84 Muraoka N, Nara K, Tamura F, Kojima H, Yamakawa H, Sadahiro T, Miyamoto K, Isomi M, Haginiwa S, Tani H, Kurotsu S, Osakabe R, Torii S, Shimizu S, Okano H, Sugimoto Y. Role of cyclooxygenase-2-mediated prostaglandin E₂-prostaglandin E receptor 4 signaling in cardiac reprogramming. *Nat Commun* 2019; 10(1): 674.
- 85 Zacharowski K, Olbrich A, Piper J, Hafner G, Kondo K, Thiemermann C. Selective activation of the prostanoid EP₃ receptor reduces myocardial infarct size in rodents. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19(9): 2141–2147.
- 86 Hohlfeld T, Meyer-Kirchraht J, Vogel YC, Schrör K. Reduction of infarct size by selective stimulation of prostaglandin EP₃ receptors in the reperfused ischemic pig heart. *J Mol Cell Cardiol* 2000; 32(2): 285–296.
- 87 Meyer-Kirchraht J, Martin M, Schooss C, Jacoby C, Flögel U, Marzoll A, Fischer JW, Schrader J, Schrör K, Hohlfeld T. Overexpression of prostaglandin EP₃ receptors activates calcineurin and promotes hypertrophy in the murine heart. *Cardiovasc Res* 2009; 81(2): 310–318.
- 88 Tóth AD, Schell R, Lévy M, Vettel C, Theis P, Haslinger C, Alban F, Werhahn S, Frischbier L, Krebs-Haupenthal J, Thomas D, Gröne HJ, Avkiran M, Katus HA, Wieland T, Backs J. Inflammation leads through PGE/EP₃ signaling to HDAC5/MEF2-dependent transcription in cardiac myocytes. *EMBO Mol Med* 2018; 10(7): e8536.
- 89 Liu S, Ji Y, Yao J, Zhao X, Xu H, Guan Y, Breyer RM, Sheng H, Zhu J. Knockout of the Prostaglandin E₂ receptor subtype 3 promotes eccentric cardiac hypertrophy and fibrosis in mice. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2017; 22(1): 71–82.
- 90 Tang J, Shen Y, Chen G, Wan Q, Wang K, Zhang J, Qin J, Liu G, Zuo S, Tao B, Yu Y, Wang J, Lazarus M. Activation of E-prostanoid 3 receptor in macrophages facilitates cardiac healing after myocardial infarction. *Nat Commun* 2017; 8: 14656.
- 91 Harding P, LaPointe MC. Prostaglandin E₂ increases cardiac fibroblast proliferation and increases cyclin D expression via EP1 receptor. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2011; 84(5–6): 147–152.
- 92 Birkenmeier K, Janke I, Schunck WH, Trimper C, Krieg T, Landsberger M, Völker U, Felix SB, Staudt A. Prostaglandin receptors mediate effects of substances released from ischaemic rat hearts on non-ischaemic cardiomyocytes. *Eur J Clin Invest* 2008; 38(12): 902–909.
- 93 Gargiulo S, Rossin D, Testa G, Gamba P, Staurengi E, Biasi F, Poli G, Leonarduzzi G. Up-regulation of COX-2 and mPGES-1 by 27-hydroxycholesterol and 4-hydroxynonenal: A crucial role in atherosclerotic plaque instability. *Free Radic Biol Med* 2018; 129: 354–363.
- 94 Cipollone F, Prontera C, Pini B, Marini M, Fazia M, De Cesare D, Iezzi A, Ucchino S, Boccoli G, Saba V, Chiarelli F, Cuccurullo F, Mezzetti A. Overexpression of functionally coupled cyclooxygenase-2 and prostaglandin E synthase in symptomatic atherosclerotic plaques as a basis of prostaglandin E₂-dependent plaque instability. *Circulation* 2001;

- 104(8): 921–927.
- 95 Burleigh ME, Babaev VR, Oates JA, Harris RC, Gautam S, Riendeau D, Marnett LJ, Morrow JD, Fazio S, Linton MF. Cyclooxygenase-2 promotes early atherosclerotic lesion formation in LDL receptor-deficient mice. *Circulation* 2002; 105(15): 1816–1823.
- 96 Burleigh ME, Babaev VR, Yancey PG, Major AS, McCaleb JL, Oates JA, Morrow JD, Fazio S, Linton MF. Cyclooxygenase-2 promotes early atherosclerotic lesion formation in ApoE-deficient and C57BL/6 mice. *J Mol Cell Cardiol* 2005; 39(3): 443–452.
- 97 Rott D, Zhu J, Burnett MS, Zhou YF, Zalles-Ganley A, Ogunmakinwa J, Epstein SE. Effects of MF-tricyclic, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, on atherosclerosis progression and susceptibility to cytomegalovirus replication in apolipoprotein-E knockout mice. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(10): 1812–1819.
- 98 Pang Y, Gan L, Wang X, Su Q, Liang C, He P. Celecoxib aggravates atherogenesis and upregulates leukotrienes in ApoE^{-/-} mice and lipopolysaccharide-stimulated RAW264.7 macrophages. *Atherosclerosis* 2019; 284: 50–58.
- 99 Belton OA, Duffy A, Toomey S, Fitzgerald DJ. Cyclooxygenase isoforms and platelet vessel wall interactions in the apolipoprotein E knockout mouse model of atherosclerosis. *Circulation* 2003; 108(24): 3017–3023.
- 100 Olesen M, Kwong E, Meztli A, Kontny F, Seljeflot I, Arnesen H, Lyngdorf L, Falk E. No effect of cyclooxygenase inhibition on plaque size in atherosclerosis-prone mice. *Scand Cardiovasc J* 2002; 36(6): 362–367.
- 101 Bea F, Blessing E, Bennett BJ, Kuo CC, Campbell LA, Kreuzer J, Rosenfeld ME. Chronic inhibition of cyclooxygenase-2 does not alter plaque composition in a mouse model of advanced unstable atherosclerosis. *Cardiovasc Res* 2003; 60(1): 198–204.
- 102 Hui Y, Ricciotti E, Crichton I, Yu Z, Wang D, Stubbe J, Wang M, Puré E, FitzGerald GA. Targeted deletions of cyclooxygenase-2 and atherogenesis in mice. *Circulation* 2010; 121(24): 2654–2660.
- 103 Tang SY, Monslow J, Todd L, Lawson J, Puré E, FitzGerald GA. Cyclooxygenase-2 in endothelial and vascular smooth muscle cells restrains atherogenesis in hyperlipidemic mice. *Circulation* 2014; 129(17): 1761–1769.
- 104 Wang M, Zukas AM, Hui Y, Ricciotti E, Puré E, FitzGerald GA. Deletion of microsomal prostaglandin E synthase-1 augments prostacyclin and retards atherogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103(39): 14507–14512.
- 105 Wang M, Ihida-Stansbury K, Kothapalli D, Tamby MC, Yu Z, Chen L, Grant G, Cheng Y, Lawson JA, Assoian RK, Jones PL, FitzGerald GA. Microsomal prostaglandin e2 synthase-1 modulates the response to vascular injury. *Circulation* 2011; 123(6): 631–639.
- 106 Dilmé JF, Solà-Vilà D, Bellmunt S, Romero JM, Escudero JR, Camacho M. Active smoking increases microsomal PGE₂-synthase-1/PGE-receptor-4 axis in human abdominal aortic aneurysms. *Mediators Inflamm* 2014; 2014: 316150.
- 107 Camacho M, Dilmé J, Solà-Vilà D, Rodríguez C, Bellmunt S, Siguero L, Alcolea S, Romero JM, Escudero JR, Martínez-González J, Vila L. Microvascular COX-2/mPG-ES-1/EP-4 axis in human abdominal aortic aneurysm. *J Lipid Res* 2013; 54(12): 3506–3515.
- 108 Yang C, Liu X, Cao Q, Liang Q, Qiu X. Prostaglandin E receptors as inflammatory therapeutic targets for atherosclerosis. *Life Sci* 2011; 88(5–6): 201–205.
- 109 Gómez-Hernández A, Martín-Ventura JL, Sánchez-Galán E, Vidal C, Ortego M, Blanco-Colio LM, Ortega L, Tuñón J, Egido J. Overexpression of COX-2, Prostaglandin E synthase-1 and prostaglandin E receptors in blood mononuclear cells and plaque of patients with carotid atherosclerosis: regulation by nuclear factor-kappaB. *Atherosclerosis* 2006; 187(1): 139–149.
- 110 Cipollone F, Fazia ML, Iezzi A, Cuccurullo C, De Cesare D, Uccchino S, Spigonardo F, Marchetti A, Buttitta F, Paloscia L, Mascellanti M, Cuccurullo F, Mezzetti A. Association between prostaglandin E receptor subtype EP4 overexpression and unstable phenotype in atherosclerotic plaques in human. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25(9): 1925–1931.
- 111 Yokoyama U, Ishiwata R, Jin MH, Kato Y, Suzuki O, Jin H, Ichikawa Y, Kumagaya S, Katayama Y, Fujita T, Okumura S, Sato M, Sugimoto Y, Aoki H, Suzuki S, Masuda M, Minamisawa S, Ishikawa Y. Inhibition of EP4 signaling attenuates aortic aneurysm formation. *PLoS One* 2012; 7(5): e36724.
- 112 Cao RY, St Amand T, Li X, Yoon SH, Wang CP, Song H, Maruyama T, Brown PM, Zelt DT, Funk CD. Prostaglandin receptor EP4 in abdominal aortic aneurysms. *Am J Pathol* 2012; 181(1): 313–321.
- 113 Babaev VR, Chew JD, Ding L, Davis S, Breyer MD, Breyer RM, Oates JA, Fazio S, Linton MF. Macrophage EP4 deficiency increases apoptosis and suppresses early atherosclerosis. *Cell Metab* 2008; 8(6): 492–501.
- 114 Tang EH, Shimizu K, Christen T, Rocha VZ, Shvartz E, Tesmenitsky Y, Sukhova G, Shi GP, Libby P. Lack of EP4 receptors on bone marrow-derived cells enhances inflammation in atherosclerotic lesions. *Cardiovasc Res* 2011; 89(1): 234–243.
- 115 Tang EH, Shvartz E, Shimizu K, Rocha VZ, Zheng C, Fukuda D, Shi GP, Sukhova G, Libby P. Deletion of EP4 on bone marrow-derived cells enhances inflammation and

- angiotensin II-induced abdominal aortic aneurysm formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011; 31(2): 261–269.
- 116 Hao H, Hu S, Wan Q, Xu C, Chen H, Zhu L, Xu Z, Meng J, Breyer RM, Li N, Liu DP, FitzGerald GA, Wang M. Protective role of mPGES-1 (microsomal prostaglandin E synthase-1)-derived PGE₂ (prostaglandin E₂) and the endothelial EP4 (prostaglandin E receptor) in vascular responses to injury. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2018; 38(5): 1115–1124.
- 117 Wang SL (王赛仑), Lu JW, Guan YF, Zhang XY, Xu H. Role of prostaglandin E2 receptor 4 in cardiovascular diseases. *Acta Physiol Sin (生理学报)* 2019; 71(2): 361–370 (in Chinese).
- 118 Blirando K, Blaise R, Gorodnaya N, Rouxel C, Meilhac O, Vincent P, Limon I. The stellate vascular smooth muscle cell phenotype is induced by IL-1 β via the secretion of PGE2 and subsequent cAMP-dependent protein kinase A activation. *Biochim Biophys Acta* 2015; 1853(12): 3235–3247.
- 119 Pavlovic S, Du B, Sakamoto K, Khan KM, Natarajan C, Breyer RM, Dannenberg AJ, Falcone DJ. Targeting prostaglandin E2 receptors as an alternative strategy to block cyclooxygenase-2-dependent extracellular matrix-induced matrix metalloproteinase-9 expression by macrophages. *J Biol Chem* 2006; 281(6): 3321–3328.
- 120 Takayama K, Sukhova GK, Chin MT, Libby P. A novel prostaglandin E receptor 4-associated protein participates in antiinflammatory signaling. *Circ Res* 2006; 98(4): 499–504.
- 121 Minami M, Shimizu K, Okamoto Y, Folco E, Ilasaca ML, Feinberg MW, Aikawa M, Libby P. Prostaglandin E receptor type 4-associated protein interacts directly with NF-kappaB1 and attenuates macrophage activation. *J Biol Chem* 2008; 283(15): 9692–9703.
- 122 Li R, Mouillesseaux KP, Montoya D, Cruz D, Gharavi N, Dun M, Koroniak L, Berliner JA. Identification of prostaglandin E2 receptor subtype 2 as a receptor activated by OxPAPC. *Circ Res* 2006; 98(5): 642–650.
- 123 Aoki T, Nishimura M, Matsuoka T, Yamamoto K, Furuyashiki T, Kataoka H, Kitaoka S, Ishibashi R, Ishibazawa A, Miyamoto S, Morishita R, Ando J, Hashimoto N, Nozaki K, Narumiya S. PGE₂-EP₂ signalling in endothelium is activated by haemodynamic stress and induces cerebral aneurysm through an amplifying loop via NF- κ B. *Br J Pharmacol* 2011; 163(6): 1237–1249.
- 124 Zhu S, Xue R, Zhao P, Fan FL, Kong X, Zheng S, Han Q, Zhu Y, Wang N, Yang J, Guan Y. Targeted disruption of the prostaglandin E2 E-prostanoid 2 receptor exacerbates vascular neointimal formation in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011; 31(8): 1739–1747.
- 125 Yan S, Tang J, Zhang Y, Wang Y, Zuo S, Shen Y, Zhang Q, Chen D, Yu Y, Wang K, Duan SZ, Yu Y. Prostaglandin E₂ promotes hepatic bile acid synthesis by an E prostanoid receptor 3-mediated hepatocyte nuclear receptor 4 α /cholesterol 7 α -hydroxylase pathway in mice. *Hepatology* 2017; 65(3): 999–1014.
- 126 Sui X, Liu Y, Li Q, Liu G, Song X, Su Z, Chang X, Zhou Y, Liang B, Huang D. Oxidized low-density lipoprotein suppresses expression of prostaglandin E receptor subtype EP3 in human THP-1 macrophages. *PLoS One* 2014; 9(10): e110828.
- 127 Zhang J, Zou F, Tang J, Zhang Q, Gong Y, Wang Q, Shen Y, Xiong L, Breyer RM, Lazarus M, Funk CD, Yu Y. Cyclooxygenase-2-derived prostaglandin E₂ promotes injury-induced vascular neointimal hyperplasia through the E-prostanoid 3 receptor. *Circ Res* 2013; 113(2): 104–114.