



脂质活性介质前列腺素E₂与血管功能和结构重构

徐虎¹, 张晓燕², 管又飞^{1*}

1. 大连医科大学医学科学研究院, 大连 116044;

2. 华东师范大学医学与健康研究院, 上海 200241

* 联系人, E-mail: guanyf@dmu.edu.cn

收稿日期: 2021-08-14; 接受日期: 2021-09-23; 网络版发表日期: 2022-03-14

国家自然科学基金(批准号: 91639201, 81900267, 81970595, 81970606)和科技部国家重点研发计划(批准号: 2020YFC2005000)资助

摘要 心血管疾病是我国最严重的健康威胁。以高血压为代表的血管功能异常和以动脉粥样硬化、血管再狭窄及主动脉瘤等为代表的血管结构异常是造成心血管事件的主要原因, 具有很高的致残率和致死率。长链不饱和脂肪酸代谢产物前列腺素E₂(prostaglandin E₂, PGE₂)通过EP1~EP4四种G蛋白偶联受体在血管功能稳态及结构稳态维持中发挥重要的作用。本文主要就PGE₂受体在血管生理调节及血管重构发生中的作用及作为重大血管疾病干预靶点的可能性作一综述。

关键词 前列腺素E₂, PGE₂受体, 高血压, 血管再狭窄, 主动脉瘤

根据《中国心血管健康与疾病报告2020》发表的数据, 随着我国社会经济的发展, 受居民工作、生活方式的改变和人口快速老龄化及城镇化等因素的影响, 心血管疾病对我国居民生命健康的影响愈加突出, 心血管疾病发病率持续增高。目前, 我国因心血管疾病死亡的人数位居总体死亡人数的首位(农村为46.66%, 城市为43.81%), 给我国社会和居民造成了严重的经济负担和健康问题^[1,2]。

2012~2015年中国高血压调查数据显示, 我国18岁及以上居民血压正常高值检出率为39.1%, 估计全国有血压正常高值人数为4.35亿。最近的流行病学调查表明我国高血压患者人数高达2.45亿^[1]。近年来, 我国高血压患病率呈不断上升趋势, 且逐渐向低龄化发展(学龄儿童青少年高血压患病率从1991年的8.9%上升到2015年的20.5%)。虽然目前高血压的知晓率、治疗

率和控制率得到了显著提升, 但是与高血压相关的致病、致残和致死率仍处于较高的水平^[1~3]。

血管狭窄性疾病是造成心梗、脑卒中等严重的致残、致死性心血管事件的直接原因。据推算, 我国现有冠心病患者约1100万人, 脑卒中患者1300万人; 另外, 40岁以上人群中颈动脉中度及以上狭窄的患病率为0.5%^[1,2]。尽管血管成形术是治疗血管狭窄性疾病的有效手段, 但血管成形术后的再狭窄依然严重影响其远期疗效和预后^[4]。

第七次全国人口普查结果显示, 我国60岁及以上人口占18.7%, 65岁及以上人口占13.5%, 说明我国已进入老龄化社会。人口的迅速老龄化导致腹主动脉瘤高风险人群持续增加, 加上老龄人群高血压和动脉粥样硬化等疾病的高发, 我国主动脉瘤的发病率逐年增加。目前预计我国主动脉瘤患病人数约70万, 每年每

引用格式: 徐虎, 张晓燕, 管又飞. 脂质活性介质前列腺素E₂与血管功能和结构重构. 中国科学: 生命科学, 2022, 52: 646–658

Xu H, Zhang X Y, Guan Y F. Prostaglandin E₂ (PGE₂) and vascular remodeling (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2022, 52: 646–658, doi: 10.1360/SSV-2021-0244

10万人中约有50人患主动脉瘤,而65岁以上的人口患病率高达8.8%。主动脉瘤病情隐匿,缺乏有效药物治疗,一旦破裂患者死亡率高达90%^[1,2]。

大量证据表明,血管功能重构是导致高血压的重要因素,血管内皮功能损伤及血管平滑肌功能障碍所致的血管舒张功能下降及血管硬化与血压异常增高有密切关系^[5,6]。而血管结构重构则是血管狭窄及主动脉瘤发生的主要原因,血管内皮结构损失和血管平滑肌过度增殖是血管狭窄的病理基础,而血管钙化、粥样硬化、血管平滑肌细胞去分化和细胞外基质降解等则是导致主动脉瘤发生的重要因素^[7]。

前列腺素(prostaglandins, PGs)是一组内源性长链不饱和脂肪酸氧化代谢产物,在炎症、疼痛、发热及肿瘤发生等病理生理过程中发挥重要作用,也是临床解热和镇痛药物阿司匹林和塞来昔布的作用靶点。大量研究表明,前列腺素也广泛参与血管功能的调节及血管稳态的维持^[8,9]。前列腺素的生物合成主要通过一系列酶促反应催化完成。首先,膜磷脂在磷脂酶A₂(phospholipase A₂, PLA₂)的水解下释放花生四烯酸,并在环氧酶(cyclooxygenase)-1和-2(组成型COX-1和可诱导性COX-2)的催化下产生前列腺素G₂和H₂(PGG₂和PGH₂),进而在前列腺素D₂合酶(prostaglandin D synthase, PGDS)、前列腺素F_{2α}合酶(prostaglandin F synthase, PGFS)、前列环素合酶(prostacyclin synthase, PGIS)、血栓烷合酶(thromboxane synthase, TXS)和前列腺素E₂合酶(prostaglandin E synthase, PGES1-3)等终末合成酶的作用下分别生成PGD₂、PGF_{2α}、PGI₂、TXA₂和PGE₂(图1)。每一种前列腺素都能以自分泌和旁分泌的方式通过作用于各自的G蛋白偶联受体发挥其生物学功能^[10-12](图1)。其中,PGE₂是一种富集于肾脏和血管中的前列腺素,在维持血容量、血管功能及正常血压中发挥重要作用。此外,大量研究表明,PGE₂也广泛参与动脉粥样硬化、血管再狭窄、主动脉瘤、血管新生及高血压等血管稳态失衡相关疾病的发生,提示其与血管重塑的发生与发展密切相关。PGE₂通过四种G蛋白偶联膜受体(EP1, EP2, EP3和EP4)发挥其生物学功能。四种受体由于其组织表达差异和信号通路不同,因而发挥不同的生理调节作用。四种受体中,EP1主要通过Gq蛋白偶联,增加细胞内Ca²⁺的水平;EP2与激活型G蛋白(Gs)偶联,被激活后可以增加细胞内的cAMP水平,进而通过增加PKA活性发挥其调节

功能;EP3则主要与抑制型G蛋白(Gi)偶联,通过减少细胞内的cAMP水平导致PKA活性的抑制;EP4除可通过偶联Gs蛋白增加cAMP水平和PKA活性外,还可激活PI3K/Akt通路发挥调节功能^[9,10]。

在正常血管组织及血管内皮细胞和平滑肌细胞中有完整的PGE₂合成通路,参与PGE₂合成的所有酶及PGE₂受体均有不同程度的表达^[13,14]。多种PGE₂受体的存在及互相协同或拮抗的信号途径提示,每一种PGE₂受体都介导了PGE₂的部分生物学功能;而四种受体的综合作用可能共同参与血压稳态的维持。此外,大量证据表明,PGE₂及其受体也广泛参与了多种血管功能及结构重塑性疾病的发生和发展,包括高血压、血管狭窄和主动脉瘤等。本文将结合本实验室在PGE₂领域的相关研究,就PGE₂合成酶及其受体在血压调控、血管再狭窄及主动脉瘤方面的重要作用进行系统性综述。

1 PGE₂合酶与血管功能和结构重构

传统非甾体类消炎药(non-steroidal antiinflammatory drugs, NSAIDs)如阿司匹林及选择性COX-2抑制剂(Coxibs)如塞来昔布在临床上主要用于解热、镇痛和消炎。然而,大量临床研究表明,NSAIDs和Coxibs在发挥药理作用的同时,可以显著增加包括心梗、中风、高血压、心衰等心血管事件的风险^[15,16],提示前列腺素合成通路的抑制(PGE₂和PGI₂减少)或/和花生四烯酸P450氧化通路的代偿性激活(20-HETE增加)与高血压和动脉粥样硬化的发生有重要关联^[17,18]。

1.1 COX-2在血管功能及结构重构中的作用

有研究表明,全身敲除COX-2基因、对COX-2进行失活突变或给予COX-2选择性抑制剂塞来昔布后,小鼠基础血压均显著升高^[19]。进一步研究显示,血管内皮细胞和血管平滑肌细胞中特异性敲除COX-2后,都可促进小鼠高血压和动脉粥样硬化的发生,提示COX-2在血管组织中主要介导扩血管前列腺素的产生^[20]。然而,令人费解的是,COX-2抑制剂塞来昔布也能降低血管紧张素II(angiotensin II, Ang II)诱导的高血压^[21];同样,NSAID尼美舒利也可改善哇巴因诱发的自发性高血压大鼠(spontaneously hypertensive rat, SHR)的肠系膜阻力血管的收缩和内皮障碍^[22]。综合塞来昔布在临床导致高血压的副作用,总体而言COX-2

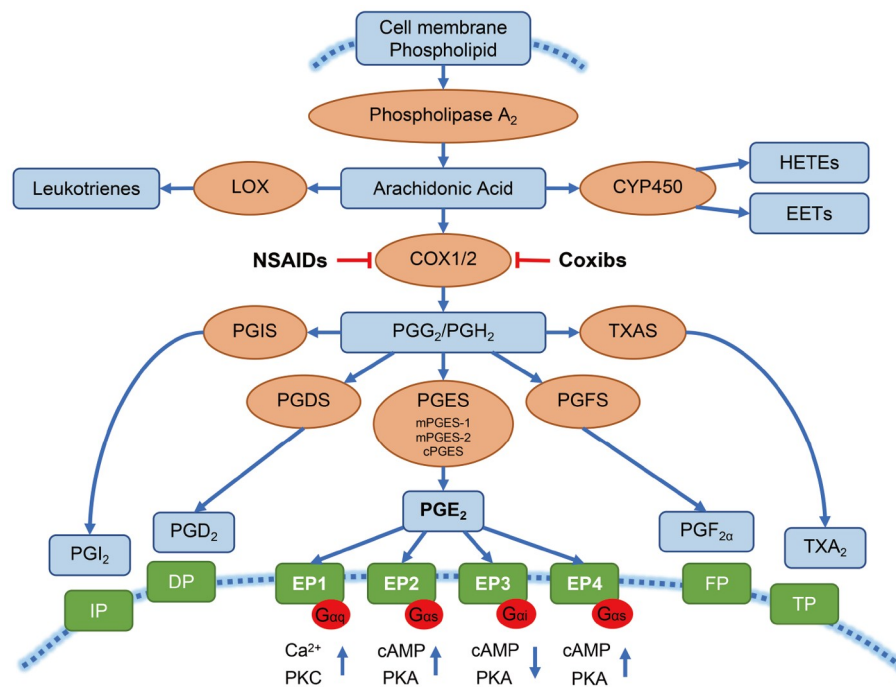


图 1 前列腺素E₂(PGE₂)生物合成通路(网络版彩图)
Figure 1 Biosynthesis pathway of prostaglandin E₂ (PGE₂) (color online)

在体内发挥扩张血管和降血压的作用。

研究发现, COX-2抑制剂塞来昔布能显著减轻新西兰白兔球囊损伤后的血管内膜新生程度, 并抑制血管炎症反应和基质金属蛋白酶2的活性^[23]; 进一步研究显示, COX-2基因敲除小鼠股动脉导丝拉伤后的新生内膜面积较对照小鼠显著减少, 而这种作用主要是由PGE₂介导的^[24]。这些结果提示, COX-2介导合成的前列腺素可以促进血管再狭窄的发生, 抑制COX-2活性可能具有防治血管再狭窄的治疗作用。

针对临床样本的研究表明, 在人腹主动脉瘤和破裂的脑动脉瘤血管壁中mPGES-1的表达明显增加^[25,26], 提示PGE₂与动脉瘤的发生和发展有密切关系。选择性COX-2抑制剂塞来昔布能减少ApoE^{-/-}小鼠中Ang II诱导的动脉瘤的形成和进展^[27,28]; 同样, 在Ang II处理后再给予塞来昔布处理, 也能显著降低非ApoE^{-/-}背景小鼠的动脉瘤发生率、严重程度和死亡率。塞来昔布改善动脉瘤预后的机制可能与其促进主动脉平滑肌细胞收缩表型、抑制细胞去分化有关^[29]。利用C57Bl/6背景和129背景小鼠杂交产生的COX-2敲除小鼠中Ang II不再诱发动脉瘤, 但在野生型小鼠中动脉瘤发生率高达54%; 进一步研究显示, COX-2的表

达在Ang II诱导的动脉瘤中显著增加, 而在COX-2缺陷的主动脉血管壁中巨噬细胞浸润明显减少^[30]。此外, NSAID吲哚美辛处理也被发现可以阻止马方综合征小鼠胸主动脉瘤的发展^[31]。上述结果表明, COX-2可促进主动脉瘤发生, 抑制COX-2表达或活性可能具有治疗主动脉瘤发生和发展的作用。

1.2 mPGES-1在血管功能及结构重构中的作用

尽管已经有不少关于mPGES-1与血压或血管功能的研究, 但是mPGES-1的确切作用尚有争议, 目前存在两种不同的结论。

(1) mPGES-1对血压没有调控作用。有研究人员发现, 全身mPGES-1基因敲除后不影响小鼠基础状态及高、低盐饮食状态下的动脉血压, 给予全身mPGES-1基因敲除小鼠Ang II慢性持续输注后, 虽然心功能较野生型对照小鼠显著降低, 但是血压在两种基因型之间没有明显差异^[19,32,33]。同样, 给予LDLR^{-/-}背景的mPGES-1敲除小鼠和对照小鼠Ang II慢性持续输注, 尽管两组血压均显著升高, 但二者间没有差异^[34,35]。有研究认为, mPGES-1的抑制会使PGH₂向PGE₂的产生受阻从而产生更多的PGI₂, 进而改善血管的收缩反

应; 但进一步的研究显示, 虽然敲除mPGES-1可改善Ang II诱导的主动脉血管收缩反应和内皮功能, 但是小鼠收缩压同样没有差异^[36,37]. 此外, 有报道显示, 血管内皮细胞特异性敲除和平滑肌细胞特异性敲除mPGES-1基因的小鼠, 其基础血压和高盐3周处理后的血压水平与对照小鼠也无明显差异^[38].

(2) 敲除mPGES-1基因具有升血压作用. 本团队^[13]的研究显示, 急性灌注Ang II后, mPGES-1基因敲除小鼠的颈动脉血压升高幅度显著高于对照小鼠, 其肠系膜动脉血管对Ang II诱导的血管收缩明显增加. 此外, 有研究显示, mPGES-1基因敲除小鼠在高盐饮食条件下其利钠反应受损, 肾脏一氧化氮产生减少, 短期内出现显著的血压增高; 同时, 在Ang II缓释4天的急性实验中, mPGES-1基因敲除小鼠的血压也较对照小鼠明显升高, 机制可能与mPGES-1基因敲除小鼠肾脏产生较少的PGE₂有关^[13,39]. 上述研究结果提示, 敲除mPGES-1基因对血压的升高作用可能是一种急性反应.

以上对于mPGES-1在血压调控中的作用出现不同的结果可能涉及PGI₂和PGE₂的平衡及小鼠的遗传背景差异的因素^[40]. 本团队认为, mPGES-1对血压的调控可能具有时程依赖的特征, 即在慢性或长程实验中, mPGES-1基因的敲除对血压没有显著影响, 而在急性或短程的实验中, 敲除mPGES-1基因会使血压显著升高. 但其确切机制还有待进一步的研究, 其中mPGES-1特异性抑制剂的使用对血压的短期和长期影响的意义尤其重要.

mPGES-1在血管再狭窄中的作用研究表明, mPGES-1全身基因敲除可通过抑制能促进细胞迁移和增殖的细胞外基质Tenascin-C的表达, 抑制血管平滑肌细胞的增殖和迁移, 从而显著改善小鼠血管导丝拉伤后的新生内膜增生^[41]. 然而, 进一步的研究显示, 血管平滑肌细胞和内皮细胞特异性敲除mPGES-1却均加重导丝拉伤诱导的血管再狭窄, 而巨噬细胞中特异敲除mPGES-1却可能通过调控IL-1 β 等细胞因子的释放而减轻导丝拉伤诱导的血管新生内膜形成^[38]. 上述研究表明, mPGES-1在血管再狭窄中的作用具有细胞选择性, 但深入的机制还需要进一步研究.

前已述及, mPGES-1在人腹主动脉瘤组织中表达明显增加, 且与腹主动脉瘤危险因素吸烟呈正相关^[25,42]. 此外, 初步的研究数据显示, mPGES-1在破裂

的人脑动脉瘤血管壁中的表达也显著上调^[26], 表明mPGES-1可能参与了血管结构稳态的调控. 事实上, 给予LDLR^{-/-}背景的mPGES-1全身敲除小鼠Ang II慢性持续输注后, 其主动脉瘤的发生率和严重程度均较对照小鼠显著降低^[34], 提示mPGES-1可能是动脉瘤治疗的潜在靶点.

2 PGE₂受体与血管功能和结构重塑

如上所述, PGE₂合酶COX-2和mPGES-1在血压调控、血管再狭窄和动脉瘤发生中均具有重要的作用. 然而, COX-2抑制或基因敲除在改善血管再狭窄和动脉瘤的同时, 可能有升高血压的风险; 而mPGES-1基因敲除或活性抑制对血压和血管结构调控的影响还存有较大争议. 究其原因, 本团队认为一是因为COX-2和mPGES-1并非是直接的效应分子, 它们的作用是只是调控终末产物的生物合成; 二是由于二者都是前列腺素合成代谢的催化酶, 其功能改变后受到影响的下游前列腺素可能不止一种; 三是因为COX-2和mPGES-1表达和活性改变后, 可能通过改变花生四烯酸的其他两条代谢通路(脂氧酶通路和细胞色素P450氧化酶通路)的活性及其代谢产物, 进而影响血管功能及结构的稳态. 因此, 研究COX-2和mPGES-1介导的下游产物PGE₂的受体可以更好地阐明PGE₂在血管功能及结构稳态调控中的作用及参与血管重构疾病发生的机制.

早期研究发现, PGE₂具有舒张血管、降低体循环血压的作用, 但随后研究又发现, 在包括大脑动脉在内的一些血管中, PGE₂发挥缩血管的作用^[43]. 这些研究提示, 介导PGE₂生物功能的受体不止一种, 且不同受体亚型在血管舒缩功能调节中发挥不同、甚至截然相反的作用. 多年的研究证实, PGE₂具有四个GPCR受体, 即EP1~EP4, 它们通过偶联不同G蛋白或arrestin发挥功能. PGE₂对不同血管舒张和收缩功能的不同作用可能与以下因素有关: 首先, 在不同的血管中PGE₂的四个受体的表达丰度不同, 因此造成PGE₂的作用差异^[44]; 其次, PGE₂与其四个受体亚型的亲和力各不相同, 因此PGE₂在不同浓度范围内对其四个受体亚型的激动效果不同; 最后, PGE₂是一种被15-羟基前列腺素脱氢酶(15-PGDH)快速降解的多不饱和脂肪酸产物, 并常以自分泌或旁分泌的形式发挥作用, 因此在不同

组织和不同血管中,其局部浓度可能大不相同,也会造成对血管舒缩反应的差异。

大量证据表明, PGE₂结合在EP1和EP3上会使血管收缩, 血压升高, 而与EP2和EP4结合后则使血管舒张, 血压下降, 这就部分解释了上述看似矛盾的现象。本团队前期利用RNA保护实验的研究也证实了PGE₂四种受体在同一血管中的表达差异。小鼠主动脉血管组织中EP3的表达最高, EP4次之, EP1和EP2表达微弱^[14]。此外, 血管内皮细胞和平滑肌细胞对血管舒缩的调节作用及机制也有很大差别, 所以明确PGE₂不同受体亚型在血管舒缩反应中的作用, 还需要进一步明确血管内皮和平滑肌细胞中EP1, EP2, EP3和EP4的表达和功能差异。另外, PGE₂对EP1, EP2, EP3和EP4的抑制常数(K_i)值各不相同, 分别为20, 12, 0.85和1.9 nmol/L, 这也会很大程度影响PGE₂的生物学作用(表1)^[45,46]。

2.1 EP1在血管功能及结构重构中的作用

早在2001年, 研究者就发现EP1敲除小鼠血压较对照小鼠降低, 提示EP1在血压调控中具有缩血管作用。本团队^[52]随后的研究进一步发现, EP1敲除小鼠在基础状态及高、低盐饮食状态下, 收缩压均明显低于野生型小鼠; 与野生型小鼠相比, EP1基因敲除小鼠静脉注射PGE₂引起的平均动脉压下降幅度明显减弱; 相反, 静脉注射EP1/EP3双激动剂17-phenyltrilor PGE₂或sulprostone后, 野生型小鼠平均动脉压显著升高, 但EP1基因敲除小鼠的平均动脉压升高幅度明显减小。此外, EP1特异性拮抗剂SC51322能有效抑制sulprostone介导的小鼠升压反应, 而EP1基因敲除小鼠和野生型小鼠对EP3激动剂MB28767引起的升血压反应没有明显差异。这些研究证明, EP1在血压调控中具有升高血压的作用。为了进一步探讨EP1在高血压发生中的作用, 实验给予野生型和EP1基因敲除小鼠Ang II处理, 结果显示无论是急性灌注还是慢性持续给药, EP1敲除小鼠血压均显著低于野生型小鼠; 离体血管环实验也表明, EP1拮抗剂SC51322能显著抑制Ang II诱导的肠系膜动脉收缩^[52]。此外, 在肥胖相关的高血压模型db/db小鼠中, 研究者发现主动脉血管EP1的表达水平显著高于对照小鼠, 骨骼肌小动脉对Ang II诱导的张力显著增强, 且可被EP1拮抗剂AH6809处理所消除; PGE₂与EP1/EP3双激动剂17-phenyltrilor PGE₂一样能收缩骨骼肌小动脉, 但这种收缩都可被AH6809所阻

断, 提示db/db小鼠骨骼肌小动脉中EP1表达的增加介导了PGE₂的血管收缩反应^[56]。

EP1的缩血管和升压作用进一步被药物研究所证实。有研究显示, 给予自发性高血压大鼠口服EP1特异性拮抗剂SC51322后, 其血压显著下降, 而停药后血压恢复高位^[52,56]。同样, 给予db/db小鼠AH6809灌胃4天后其收缩压明显降低, 在停药后血压恢复至对照小鼠的水平; 然而, AH6809处理对非肥胖小鼠的血压没有明显影响, 提示EP1拮抗剂可作为高血压治疗的有效药物, 并且不会对血压正常者造成低血压^[52,56]。EP1收缩血管的分子机制还缺乏直接的证据, 推测可能是通过升高血管平滑肌细胞中钙离子浓度而实现的, 但EP1抑制剂如何阻断Ang II的作用, 还有待进一步研究。在一项关于Ang II依赖性高血压的研究中, Cao等人^[57]发现, 给予小鼠Ang II慢性持续注射, EP1敲除小鼠血压较野生型小鼠血压显著降低。他们认为中枢穹隆下器官EP1在其中发挥重要作用, 因为侧脑室注射EP1拮抗剂SC51089后可明显抑制Ang II灌注引起的高血压; 相反, 在EP1敲除小鼠中利用腺病毒在穹隆下器官过表达EP1后可重建Ang II的升压作用。迄今为止, EP1在血管内皮中的作用尚不明确。

EP1与血管再狭窄的研究尚无报道。有研究显示, EP1在血管平滑肌细胞的增殖中没有明显的作用^[63], 提示血管平滑肌细胞EP1在血管再狭窄中可能不发挥显著作用。至于血管内皮细胞、巨噬细胞等其他细胞中EP1与血管再狭窄发生是否有关, 仍需要进一步研究。

有证据表明, EP1参与了主动脉瘤的发生。在一个单肾切除+脱氧皮质酮醋酸酯(deoxycorticosterone acetate, DOCA)+Ang II的主动脉瘤模型中, 敲除EP1可显著降低因主动脉瘤破裂而导致的死亡及主动脉瘤的严重程度; 同时, 与本团队的研究相似, 该研究者也发现其主动脉瘤模型中EP1敲除小鼠具有较低的血压^[64]。然而, EP1拮抗剂是否可以改善高脂血症小鼠(如ApoE^{-/-}和LDLR^{-/-})的动脉瘤仍然缺乏明确定论。

2.2 EP2在血管功能及结构重构中的作用

在本团队^[51]前期的研究中, 给予野生型小鼠EP2激动剂butaprost急性注射后其平均动脉压迅速下降, 但在EP2基因敲除小鼠中血压没有改变, 提示EP2是一个降压型受体。也有研究显示, EP2基因敲除小鼠在

表 1 PGE₂不同受体亚型激动剂/拮抗剂在血压调控中的作用^{a)}Table 1 The roles of PGE₂ receptors agonists/antagonists in blood pressure regulation^{a)}

受体亚型	K _i (nmol/L)				对血压作用	参考文献
	EP1	EP2	EP3	EP4		
激动剂(受体亚型)						
PGE ₂ (EP1, EP2, EP3, EP4)	20	12	0.85	1.9	降压	[14,46~48]
PGE ₁ -OH(EP4>EP3)	—	—	330	190	降压	[46,48]
CAY10580(EP4)	—	—	—	35	降压	[48~50]
CAY10598(EP4)	—	—	—	1.2	降压	[49,50]
Butaprost(EP2)	—	110	—	—	降压	[46,51]
Sulprostone(EP3>EP1)	21	—	0.6	—	升压	[46,47,52]
BM28767(EP3)	120	—	0.68	500	升压	[14,46,47]
SC46275(EP3)	—	—	0.04(EC ₅₀)	—	升压	[14,53]
ONO-AE1-329(EP4)	—	—	—	10	降压	[45,54]
ONO-AE1-259-01(EP2)	—	3	—	—	降压	[45,54]
17-Phenyl-PGE ₂ (EP3>EP1)	14	—	3.7	—	升压	[46,52]
拮抗剂(受体亚型)						
AH6809(EP2>EP1)	1217	1150	1597	—	降压	[55,56]
SC51089(EP1)	1332	—	—	—	降压	[55,57]
SC-51322(EP1)	13.8	—	698	—	降压	[52,55]
DG-041(EP3)	—	—	<0.3	500	降压	[58~60]
L-798106(EP3)	—	—	0.3	916	降压	[61,62]

a) K_i为抑制常数, 单位是nmol/L. “—”代表K_i很大或无相关数据. 表中所列为已报道具有血压调控作用的激动剂/拮抗剂

注射PGE₂后, 血压下降幅度显著减小, 也证明EP2介导了PGE₂的降压作用^[65]. 本团队^[14,51]的研究发现, 给予EP2基因敲除小鼠急性PGE₂注射后, 与野生型小鼠截然相反, 其平均动脉压反而明显升高, 这一结果表明EP2可能是抗衡EP1/EP3的重要舒张型受体; 此外, 给予EP1/EP3双激动剂sulprostone后, EP2基因敲除小鼠的血压升幅与野生型小鼠相当, 提示EP2基因的敲除并不影响EP1/EP3的作用. 重要的是, 尽管基础状态下EP2基因敲除小鼠血压并没有明显升高, 但在高盐饮食喂养后其血压显著升高, 并明显高于野生型小鼠, 提示EP2受体可能参与了盐敏感高血压的发生^[65]. 这个推测被下面一项研究所证实: 野生型小鼠肾脏入球小动脉在PGE₂处理后明显舒张, 而EP2敲除小鼠肾脏入球小动脉在PGE₂处理后明显收缩, 这与本团队的EP2敲除小鼠注射PGE₂后血压不降反升的表型一致^[66]. 此外, 野生型小鼠肾髓内输注PGE₂或EP2激动剂butaprost后, 尿钠排泄明显增加, 但这种利钠作用在EP2基因敲除小鼠中被消除, 提示EP2也可能通过增加

肾脏利钠作用降低血压^[67]. 然而也有文献报道, EP2敲除后并不影响PGE₂诱导的主动脉血管环舒张, 且butaprost对野生型小鼠主动脉血管环的舒张作用微弱^[68]. 相对容量血管(主动脉)而言, 阻力血管(中、小、微动脉)在血压调控中更重要, 因此明确肠系膜动脉等其他中小动脉中是否也存在类似的反应需要进一步研究. 综上, 上述结果总体支持EP2介导血管扩张、降低血压的结论.

本团队^[69]前期的研究发现, EP2在血管再狭窄中具有重要的作用. EP2在导丝拉伤的血管中表达增加, 且PDGF-BB处理也能上调小鼠原代平滑肌细胞中EP2的表达; 进一步研究显示, EP2敲除可明显促进导丝拉伤诱导的血管内膜新生, 而新生内膜的主要细胞类型为血管平滑肌细胞; 体外实验证实, EP2可通过阻断ERK的磷酸化, 继而抑制血管平滑肌细胞的增殖和迁移.

有研究表明, 脑动脉瘤血管内皮层中COX-2和EP2的表达增加, 而剪切力可以诱导内皮细胞中COX-

2和EP2的表达, 进而通过NF- κ B放大炎症反应并促进脑动脉瘤的发生; 相反, 敲除EP2可抑制NF- κ B介导的慢性炎症反应, 减少脑动脉瘤的发生^[70]. 在另一项研究中, 研究人员发现在巨噬细胞而不是血管内皮细胞中特异性敲除EP2受体能显著减少颅内动脉瘤的发生, 其机制是EP2通过激活NF- κ B通路促进颅内动脉血管壁中的巨噬细胞炎症反应而增加颅内动脉瘤发生的风险; 给予EP2拮抗剂PF-04418948处理能有效改善大鼠颅内动脉瘤的发生^[71]. 此外, 在人腹主动脉瘤组织中EP2的表达也显著增加, 提示EP2可能在主动脉瘤的发生发展中也发挥重要作用^[25]. 但迄今为止, 尚无直接的证据显示EP2在主动脉瘤的发生发展中是否以及如何发挥作用.

2.3 EP3在血管功能及结构重构中的作用

本团队^[44]早期的研究显示, 静脉内注射EP3激动剂SC46275后, 小鼠血压显著升高. 另一项研究也发现, 颈静脉注射EP1/EP13激动剂sulprostone后可导致小鼠血压升高, 该作用可被EP3拮抗剂DG-041预处理所消除, 进一步证明EP3具有升高血压的作用^[59]. 本团队^[47]利用EP3敲除小鼠研究发现, 无论在清醒状态还是麻醉状态下EP3基因敲除小鼠血压均明显低于野生型小鼠, 并且抵抗EP3激动剂MB28767和sulprostone升高血压的作用; 同时, EP3基因敲除后虽不能增加PGE₂的降压幅度, 但可显著延迟其血压回升, 这些结果证明EP3在小鼠基础血压维持中具有重要作用. 进一步研究显示, EP3敲除可以显著抵抗Ang II急性注射和慢性输注引起的高血压, 但对苯肾上腺素诱导的升血压作用和硝普钠诱导的血压降低没有影响; 离体肠系膜动脉血管环实验也显示, EP3基因敲除或阻断(DG-041/L-798106)均可显著降低Ang II诱导的肠系膜动脉血管收缩反应, 而对苯肾上腺素诱导的血管收缩反应无明显影响, 这表明EP3对血管的收缩作用具有Ang II选择性或Ang II依赖性^[47]. 此推测被随后的研究进一步证实. 在小鼠股动脉中, 只有当Ang II预处理后PGE₂才具有增强血管收缩的作用, PGE₂这种缩血管作用在EP3基因敲除或DG-041处理后消失^[72]. 此外, AT1拮抗剂氯沙坦处理后, 上述PGE₂-EP3的缩血管作用消失. 机制研究表明, EP3的这种增强效应与小鼠股动脉AT1和EP3信号通路的协调作用有关, EP3受体介导的血管收缩依赖于细胞外钙与富含脯氨酸的酪氨酸激酶2(proline-rich tyrosine ki-

nase 2, Pyk2)和Rho激酶的结合^[72]. 本团队^[47]的研究也证实, 阻断EP3后可抑制Ang II诱导的血管平滑肌细胞中钙离子的升高及肌球蛋白轻链(myosin light chain, MLC)和肌球蛋白轻链磷酸酶靶向亚基1(myosin phosphatase target subunit 1, MYPT1)的磷酸化. 现在已经明确EP3与AT1在信号通路水平存在交互作用, 然而EP3与AT1这两个G蛋白偶联受体之间是否有类似于异源二聚体的直接作用, 仍需要进一步研究.

最新研究表明, EP3拮抗剂L-798106可有效改善Ang II诱导的高血压及心功能下降, 但不影响异丙肾上腺素的作用, 提示EP3拮抗剂的心血管保护作用是Ang II模型所独有. 同时, 研究者也发现EP3主要影响AT1-RhoB信号通路, 但不改变AT1的表达^[62]. 上述研究提示, 联合EP3拮抗剂和Ang II受体阻断剂(angiotensin II receptor blockade, ARB)可能是治疗高血压的有效手段.

有证据表明EP3在盐敏感性高血压中也发挥重要作用. 研究显示, 中枢神经系统中的EP3介导了L-NAME/高盐饮食诱导的盐敏感性高血压的发生, 全身EP3敲除和侧脑室注射EP3 shRNA慢病毒均能抵抗该模型中高血压的发生和免疫激活^[73]. 而在另一个PPAR γ 功能受损的盐敏感性高血压模型中, 小鼠主动脉PGE₂合成和EP3表达增加, 给予EP3拮抗剂DG-041处理后, 高盐饮食诱导的高血压被显著抑制, 颈动脉和肾动脉血管舒张功能恢复正常^[60]. 因此, 无论在中枢还是在周围血管, EP3均对盐敏感性高血压的发生发挥促进作用, 阻断EP3可能是治疗盐敏感性高血压的一种新策略.

有研究显示, EP3是促进小鼠血管损伤后新生内膜形成的主要受体. 在小鼠三种EP3亚型中, 主要是EP3 α 和EP3 β 亚型具有促进血管平滑肌细胞增殖和迁移的作用. 在小鼠整体敲除EP3基因后, 股动脉导丝拉伤诱导的血管再狭窄得到显著改善^[24]. 此外, 有研究表明EP3在低氧处理的肺动脉平滑肌细胞中表达增加, 而EP3拮抗剂L-798106能显著改善野百合碱(monocrotaline, MCT)诱导的肺动脉高压和肺血管重构; 利用组织特异性敲除小鼠的研究发现, 血管平滑肌细胞而非内皮细胞的EP3参与了肺动脉的重构^[74]. 因此, EP3在血管重构中具有重要的作用, 但其是否参与动脉瘤的发生发展仍未有报道. 近有报道显示, 内皮细胞EP3可以促进血管新生, 提示EP3可能在血管内皮细胞损伤

修复中具有潜在作用^[75].

2.4 EP4在血管功能及结构重构中的作用

与其他三种PGE₂受体不同, EP4基因全身敲除后绝大多数小鼠因动脉导管不能闭锁而死于围产期, 仅有部分混合遗传背景下的敲除小鼠可以存活, 这极大地限制了关于EP4生理与病理学作用的研究^[76]. 早期的研究表明, 杂合遗传背景下少量存活的EP4基因缺陷小鼠对PGE₂的降压反应显著减轻^[65]. 研究人员也发现, 静脉注射EP4激动剂ONO-AE1-329可显著降低Wistar大鼠的血压^[54]. 因此, 与EP2相似, EP4也被认为是PGE₂的另一个血管舒张型受体.

随着组织特异性敲除小鼠技术的发展和运用, 人们对EP4血压调控作用的认识取得了很大的进展. 研究人员首次利用他莫昔芬诱导构建了成年后全身EP4基因敲除的小鼠, 并发现EP4的缺失不仅可导致小鼠基础血压得升高, 而且显著加剧了高盐饮食及Ang II诱导的高血压; 此外, 与在杂合遗传背景的EP4基因敲除小鼠中观察到的结果一致的是, 可诱导性EP4基因敲除也大大减低了PGE₂所诱导的降压反应^[77]. 进一步研究显示, 他莫昔芬诱导的血管平滑肌细胞特异性敲除EP4的小鼠对PGE₂的降压反应也显著降低; 但该研究也发现, 这种诱导性平滑肌细胞敲除EP4的小鼠血压反而低于对照小鼠, 对高盐和Ang II诱导的血压升高反应也与对照小鼠相当, 提示其他组织或细胞的EP4敲除对血压也存在影响^[77]. 此外, 基因敲除方法可能对血压表型存在影响, 在本团队^[78]使用的非诱导性血管平滑肌细胞EP4受体基因敲除的小鼠研究中, 其基础血压较对照小鼠明显升高, 对PGE₂注射介导的降压效果具有抵抗作用, 而且显著加重Ang II诱导的高血压. Hiromi等人^[79]的研究也证实, 在平滑肌细胞EP4基因半敲除小鼠中, Ang II可诱导比野生型小鼠更高的血压. 在离体实验中, 本团队发现平滑肌细胞敲除EP4基因后可特异性增强Ang II诱导的肠系膜动脉收缩, 但对苯肾上腺素诱导的收缩和乙酰胆碱诱导的舒张没有影响, 进一步研究发现, 阻断血管平滑肌细胞EP4能增加Ang II诱导的胞内钙离子升高, 从而增强血管的收缩水平^[78]. 相反, 本团队利用血管平滑肌特异性人EP4转基因小鼠的研究发现, 与对照组相比其血压显著降低, 并且对高盐饮食引起的血压升高和低盐饮食引起的血压下降的反应性基本消失, 表明血管平

滑肌细胞EP4与盐敏感性高血压的发生密切相关^[50]. 此外, 本团队^[50]还发现, 平滑肌细胞过表达人EP4后可显著抵抗Ang II慢性灌注和急性注射诱导的高血压, 其机制是EP4抑制Ang II诱导的MYPT1的磷酸化, 从而减轻血管收缩水平, 最后表现为抵抗血压的升高. 目前, 虽然有很多证据都证明EP4可拮抗Ang II的升压作用, 但是EP4受体和Ang II受体之间及其下游通路之间的交互作用机制仍需要进一步阐明.

内皮细胞EP4也在血压调控中发挥重要作用^[68]. 本团队^[48]近期的研究发现, 血管内皮细胞特异性敲除EP4受体基因的小鼠血压显著高于对照小鼠, 且明显减轻了PGE₂和PGE₁-OH的降压作用; 在高盐饮食和Ang II诱导的高血压中, 内皮细胞EP4基因敲除小鼠的血压仍高于对照小鼠, 但并没有明显加重高血压, 提示尽管内皮细胞EP4参与了血压调控, 但不具有盐敏感性或Ang II依赖的特征. 进一步研究显示, 内皮细胞EP4基因缺陷可损伤乙酰胆碱诱导的血管舒张, 提示EP4的缺失可能影响一氧化氮的合成和释放. 事实上给予eNOS抑制剂L-NAME后, 内皮细胞EP4基因敲除小鼠与野生型小鼠的血压差异被完全消除, 但一氧化氮供体硝普钠则不能消除这种差异. 细胞实验表明, EP4能通过AMPK通路促进eNOS在丝氨酸1177位点的磷酸化而激活eNOS, 从而促进一氧化氮的产生, EP4基因敲除后这种作用消失, 小鼠因此表现为内皮依赖性高血压^[48]. 这个推论在内皮细胞特异性过表达人EP4基因的小鼠中得到了进一步的证实^[48]. 此外, EP4激动剂CAY10580和CAY10598静脉注射均能显著降低野生型小鼠平均动脉压, 而给予盐敏感性高血压大鼠EP4特异性拮抗剂CAY10580和PGE₁-OH处理也可显著降低大鼠血压水平^[48,50]. EP4除可以直接调节血管张力外, 也可以通过调节肾素表达和释放调节血压. 有报道表明, EP4基因敲除可能抑制肾素表达, 但拮抗剂也可以抑制Ang II诱导的肾脏集合管细胞肾素原受体的表达, 并抑制肾素活性, 从而起到抵抗Ang II诱导的大鼠高血压的作用^[77,80].

血管再内皮化是限制血管损伤后内膜新生的重要因素^[81]. 研究显示, EP4激动剂能促进血管内皮细胞的增殖, 从而有助于损失血管的修复, 而敲除血管内皮细胞EP4基因后, 内皮修复减弱, 损伤部位白细胞黏附增加, 从而加重血管再狭窄的发生^[82]. 此外, 血管平滑肌细胞EP4在动脉导管闭锁等血管重构中也发挥重要作用.

用^[83]. 本团队正在进行的研究显示, 血管平滑肌细胞EP4在血管再狭窄中也具有重要作用(未发表资料).

研究表明, LDLR^{-/-}小鼠在移植EP4缺陷的骨髓后, Ang II诱导的腹主动脉瘤发生率明显增高, 伴随局部炎症的显著加重, 提示PGE₂可通过EP4受体的抗炎作用减轻动脉瘤的形成^[84]. 本团队^[78]的研究显示, 平滑肌细胞特异性敲除EP4基因后, 小鼠血管壁中巨噬细胞浸润增加并伴随氧化应激反应增强, 基质金属蛋白酶MMP-2/9的活性增加; 给予Ang II缓释后, 其主动脉血管弹力板断裂增加, 主动脉夹层发生显著增加. 研究还发现, EP4可以调控平滑肌细胞表型转化. 敲除血管平滑肌细胞EP4基因后, 血管壁收缩表型标志蛋白(α -SMA, SM22 α 和SMMHC)的表达明显下调, 其机制是EP4信号通路被抑制后, 控制收缩表型标志蛋白的转录因子SRF(血清反应因子)入核减少、转录活性降低, 从而使平滑肌细胞去分化, 进而促进主动脉夹层发生^[78]. 也有研究发现, 人腹主动脉瘤动脉壁COX-2/mPGES-1/EP4大量表达分布于中层微血管, PGE₂可能通过作用于微血管EP4诱导大量微血管形成及炎症细胞的浸润, 从而加速动脉瘤的发生^[25]. 然而, 也有研究显示, EP4拮抗剂ONO-AE3-208和CJ-42794能在ApoE^{-/-}小鼠中通过抑制基质金属蛋白酶的活性改善Ang II或氯化钙诱导的动脉瘤的发生, 且在EP4杂合子小鼠中也观察到了改善作用^[85-87]. 另外, 在平滑肌细胞过表达EP4的小鼠中也有促进炎症增加动脉瘤发生的报道^[79]. 上述EP4在主动脉瘤中发现的不同作用, 可能与EP4在不同细胞类型中的信号转导或作用不同及小鼠基因背景差异等因素有关. 另外, 本团队的研究中血管平滑肌细胞EP4缺失后更易发生夹层动脉瘤, 也与ApoE^{-/-}背景下出现扩张型动脉瘤有所不同, 其机制仍需要进一步阐释.

3 总结与展望

本文主要综述了花生四烯酸/COX-2/mPGES-1/PGE₂/EP1-4代谢轴在血压调节、血管再狭窄及主动脉瘤发生、发展中的研究进展(图2). 根据目前研究成果,

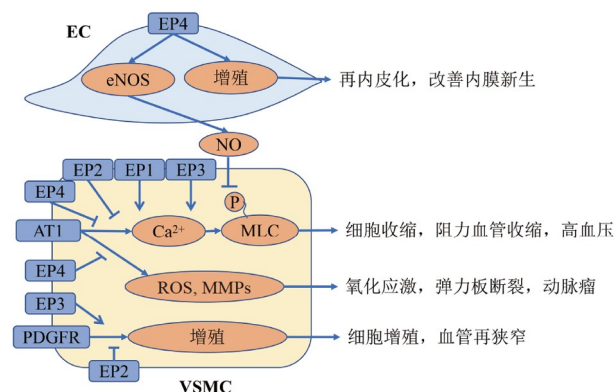


图2 PGE₂受体在血压调节及血管重构中的作用(网络版彩图)

Figure 2 The roles of PGE₂ receptors in blood pressure regulation and vascular remodeling (color online)

我们将PGE₂受体的血管调节作用归纳如下: (i) EP1和EP3是收缩型受体, 其激活显著升高血压; (ii) EP2和EP4是舒张性受体, 其激活显著降低血压; (iii) EP2抑制, 而EP3及EP4促进血管再狭窄的发生; (iv) EP4与主动脉导管生理性重构有关, 其基因缺陷导致主动脉导管闭锁不全; (v) EP1促进, 而EP4抑制主动脉夹层的发生.

目前为止, 文献中已经报道了一些针对EPs受体的特异性激动剂或拮抗剂用于高血压的实验性治疗(表1). 不同EPs受体在血管重构疾病中作用的差异, 也为精准地研发治疗血管再狭窄和主动脉瘤/夹层的药物提供了实验基础.

对花生四烯酸环氧酶代谢通路及生物学作用的研究导致了第一代NSAID类解热、镇痛和消炎药物(阿司匹林、消炎痛等)的发现, 但其引发胃肠、肾脏及血小板功能异常的副作用限制了其临床应用; 而基于COX-2特异性抑制剂的第二代NSAID如塞来昔布可有效发挥镇痛、消炎, 甚至抗肿瘤的作用, 但具有加剧高血压、增加心衰的风险^[19,88]. 上述临床观察强烈提示前列腺素系统在心血管稳态维持中发挥非常重要的作用, 不当的干预可能导致严重的心血管副作用. 全面研究包括PGE₂在内的前列腺素的功能, 特别是其受体在心血管稳态调节中的作用, 对研发更为安全有效的临床药物意义重大.

参考文献

- 1 The Writing Committee of the Report on Cardiovascular Health and Diseases in China. Interpretation of report on Cardiovascular Health and

- Diseases in China 2020 (in Chinese). *Chin J Cardiovasc Med*, 2021, 26: 209–218 [《中国心血管健康与疾病报告2020》编写组.《中国心血管健康与疾病报告2020》要点解读. 中国心血管杂志, 2021, 26: 209–218]
- 2 National Center for Cardiovascular Diseases. Cardiovascular Health and Diseases in China (2020) (in Chinese). Beijing: Science Press, 2021 [国家心血管病中心. 中国心血管健康与疾病报告2020. 北京: 科学出版社, 2021]
 - 3 China Hypertension Prevention and Treatment Guidelines Revision Committee, Hypertension Alliance (China), Cardiovascular Branch of Chinese Medical Association, et al. Guidelines for the prevention and treatment of hypertension in China (revised in 2018) (in Chinese). *Chin J Cardiovasc Med*, 2019, 24: 24–56 [中国高血压防治指南修订委员会, 高血压联盟(中国), 中华医学会心血管病学分会, 等. 中国高血压防治指南(2018年修订版). 中国心血管杂志, 2019, 24: 24–56]
 - 4 Canfield J, Totary-Jain H. 40 Years of percutaneous coronary intervention: history and future directions. *J Pers Med*, 2018, 8: 33
 - 5 Magder S. The meaning of blood pressure. *Crit Care*, 2018, 22: 257
 - 6 Whelton P K, Carey R M, Aronow W S, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71: e127–e248
 - 7 Anagnostakos J, Lal B K. Abdominal aortic aneurysms. *Prog Cardiovasc Dis*, 2021, 65: 34–43
 - 8 Giannarelli C, Zafar M U, Badimon J J. Prostanoid and TP-receptors in atherothrombosis: is there a role for their antagonism? *Thromb Haemost*, 2010, 104: 949–954
 - 9 Yuhki K, Kojima F, Kashiwagi H, et al. Roles of prostanoids in the pathogenesis of cardiovascular diseases: novel insights from knockout mouse studies. *Pharmacol Ther*, 2011, 129: 195–205
 - 10 Yokoyama U, Iwatsubo K, Umemura M, et al. The prostanoid EP4 receptor and its signaling pathway. *Pharmacol Rev*, 2013, 65: 1010–1052
 - 11 Hatae N, Sugimoto Y, Ichikawa A. Prostaglandin receptors: advances in the study of EP3 receptor signaling. *J Biochem*, 2002, 131: 781–784
 - 12 Qi Z, Cai H, Morrow J D, et al. Differentiation of cyclooxygenase 1- and 2-derived prostanoids in mouse kidney and aorta. *Hypertension*, 2006, 48: 323–328
 - 13 Zhang D, Chen L, Zhang Y, et al. Enhanced pressor response to acute Ang II infusion in mice lacking membrane-associated prostaglandin E2 synthase-1. *Acta Pharmacol Sin*, 2010, 31: 1284–1292
 - 14 Zhang Y, Guan Y F, Schneider A, et al. Characterization of murine vasopressor and vasodepressor prostaglandin E₂ receptors. *Hypertension*, 2000, 35: 1129–1134
 - 15 FitzGerald G A. COX-2 in play at the AHA and the FDA. *Trends Pharmacol Sci*, 2007, 28: 303–307
 - 16 Patrono C. Cardiovascular effects of cyclooxygenase-2 inhibitors: a mechanistic and clinical perspective. *Br J Clin Pharmacol*, 2016, 82: 957–964
 - 17 Fitzgerald G A. Coxibs and cardiovascular disease. *N Engl J Med*, 2004, 351: 1709–1711
 - 18 Liu J Y, Li N, Yang J, et al. Metabolic profiling of murine plasma reveals an unexpected biomarker in rofecoxib-mediated cardiovascular events. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107: 17017–17022
 - 19 Cheng Y, Wang M, Yu Y, et al. Cyclooxygenases, microsomal prostaglandin E synthase-1, and cardiovascular function. *J Clin Invest*, 2006, 116: 1391–1399
 - 20 Tang S Y, Monslow J, Todd L, et al. Cyclooxygenase-2 in endothelial and vascular smooth muscle cells restrains atherogenesis in hyperlipidemic mice. *Circulation*, 2014, 129: 1761–1769
 - 21 Wang F, Lu X, Peng K, et al. COX-2 mediates angiotensin II-induced (pro)renin receptor expression in the rat renal medulla. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2014, 307: F25–F32
 - 22 de Oliveira H T, Couto G K, Davel A P, et al. Chronic cyclooxygenase-2 inhibition prevents the worsening of hypertension and endothelial dysfunction induced by ouabain in resistance arteries of spontaneously hypertensive rats. *Vascul Pharmacol*, 2021, 139: 106880
 - 23 Wang K, Tarakji K, Zhou Z, et al. Celecoxib, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, decreases monocyte chemoattractant protein-1 expression and neointimal hyperplasia in the rabbit atherosclerotic balloon injury model. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2005, 45: 61–67
 - 24 Zhang J, Zou F, Tang J, et al. Cyclooxygenase-2-derived prostaglandin E₂ promotes injury-induced vascular neointimal hyperplasia through the E-prostanoid 3 receptor. *Circ Res*, 2013, 113: 104–114
 - 25 Camacho M, Dilmé J, Solà-Vilà D, et al. Microvascular COX-2/mPGES-1/EP-4 axis in human abdominal aortic aneurysm. *J Lipid Res*, 2013, 54: 3506–3515
 - 26 Hasan D, Hashimoto T, Kung D, et al. Upregulation of cyclooxygenase-2 (COX-2) and Microsomal Prostaglandin E₂ synthase-1 (mPGES-1) in

- wall of ruptured human cerebral aneurysms. *Stroke*, 2012, 43: 1964–1967
- 27 King V L, Trivedi D B, Gitlin J M, et al. Selective cyclooxygenase-2 inhibition with celecoxib decreases angiotensin II-induced abdominal aortic aneurysm formation in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26: 1137–1143
- 28 Ghoshal S, Loftin C D. Cyclooxygenase-2 inhibition attenuates abdominal aortic aneurysm progression in hyperlipidemic mice. *PLoS ONE*, 2012, 7: e44369
- 29 Mukherjee K, Gitlin J M, Loftin C D. Effectiveness of cyclooxygenase-2 inhibition in limiting abdominal aortic aneurysm progression in mice correlates with a differentiated smooth muscle cell phenotype. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2012, 60: 520–529
- 30 Gitlin J M, Trivedi D B, Langenbach R, et al. Genetic deficiency of cyclooxygenase-2 attenuates abdominal aortic aneurysm formation in mice. *Cardiovasc Res*, 2007, 73: 227–236
- 31 Guo G, Ott C E, Grünhagen J, et al. Indomethacin prevents the progression of thoracic aortic aneurysm in Marfan syndrome mice. *Aorta*, 2013, 1: 5–12
- 32 Francois H, Facemire C, Kumar A, et al. Role of microsomal prostaglandin E synthase 1 in the kidney. *J Am Soc Nephrol*, 2007, 18: 1466–1475
- 33 Regner K R. Dual role of microsomal prostaglandin E synthase 1 in chronic kidney disease. *Hypertension*, 2012, 59: 12–13
- 34 Wang M, Lee E, Song W, et al. Microsomal prostaglandin E synthase-1 deletion suppresses oxidative stress and angiotensin II-induced abdominal aortic aneurysm formation. *Circulation*, 2008, 117: 1302–1309
- 35 Harding P, Yang X P, He Q, et al. Lack of microsomal prostaglandin E synthase-1 reduces cardiac function following angiotensin II infusion. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2011, 300: H1053–H1061
- 36 Avendaño M S, García-Redondo A B, Zalba G, et al. mPGES-1 (microsomal prostaglandin E synthase-1) mediates vascular dysfunction in hypertension through oxidative stress. *Hypertension*, 2018, 72: 492–502
- 37 Ozen G, Gomez I, Daci A, et al. 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: 4087–4098
- 38 Chen L, Yang G, Xu X, et al. Cell selective cardiovascular biology of microsomal prostaglandin E synthase-1. *Circulation*, 2013, 127: 233–243
- 39 Jia Z, Zhang A, Zhang H, et al. Deletion of microsomal prostaglandin E synthase-1 increases sensitivity to salt loading and angiotensin II infusion. *Circ Res*, 2006, 99: 1243–1251
- 40 Facemire C S, Griffiths R, Audoly L P, et al. The impact of microsomal prostaglandin e synthase 1 on blood pressure is determined by genetic background. *Hypertension*, 2010, 55: 531–538
- 41 Wang M, Ihida-Stansbury K, Kothapalli D, et al. Microsomal prostaglandin E₂ synthase-1 modulates the response to vascular injury. *Circulation*, 2011, 123: 631–639
- 42 Dilmé J F, Solà-Vilà D, Bellmunt S, et al. Active smoking increases microsomal PGE₂-synthase-1/PGE-receptor-4 axis in human abdominal aortic aneurysms. *Mediat Inflamm*, 2014, 2014: 316150
- 43 Jadhav V, Jabre A, Lin S Z, et al. EP₁- and EP₃-receptors mediate prostaglandin E₂-induced constriction of porcine large cerebral arteries. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2004, 24: 1305–1316
- 44 Abran D, Dumont I, Hardy P, et al. Characterization and regulation of prostaglandin E₂ receptor and receptor-coupled functions in the choroidal vasculature of the pig during development. *Circ Res*, 1997, 80: 463–472
- 45 Tsuboi K, Sugimoto Y, Ichikawa A. Prostanoid receptor subtypes. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 2002, 68–69: 535–556
- 46 Kiriya M, Ushikubi F, Kobayashi T, et al. Ligand binding specificities of the eight types and subtypes of the mouse prostanoid receptors expressed in Chinese hamster ovary cells. *Br J Pharmacol*, 1997, 122: 217–224
- 47 Chen L, Miao Y, Zhang Y, et al. Inactivation of the E-prostanoid 3 receptor attenuates the angiotensin II pressor response via decreasing arterial contractility. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32: 3024–3032
- 48 Xu H, Fang B, Du S, et al. Endothelial cell prostaglandin E₂ receptor EP₄ is essential for blood pressure homeostasis. *JCI Insight*, 2020, 5: e138505
- 49 Billot X, Chateaufneuf A, Chauret N, et al. Discovery of a potent and selective agonist of the prostaglandin EP₄ receptor. *Bioorg Med Chem Lett*, 2003, 13: 1129–1132
- 50 Xu H, Wang S L, Bao C Z, et al. Overexpression of human EP₄ receptor in vascular smooth muscle cells attenuates angiotensin II-induced hypertension in mice (in Chinese). *Acta Physiol Sin*, 2021, 73: 597–605 [徐虎, 王赛仑, 包成朕, 等. 血管平滑肌细胞过表达人EP₄受体改善血管紧张素 II 诱导的高血压. *生理学报*, 2021, 73: 597–605]

- 51 Kennedy C R J, Zhang Y, Brandon S, et al. Salt-sensitive hypertension and reduced fertility in mice lacking the prostaglandin EP2 receptor. *Nat Med*, 1999, 5: 217–220
- 52 Guan Y, Zhang Y, Wu J, et al. Antihypertensive effects of selective prostaglandin E2 receptor subtype 1 targeting. *J Clin Invest*, 2007, 117: 2496–2505
- 53 Savage M A, Moumni C, Karabatsos P J, et al. SC-46275: a potent and highly selective agonist at the EP3 receptor. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 1993, 49: 939–943
- 54 Mori A, Saito M, Sakamoto K, et al. Stimulation of prostanoid IP and EP2 receptors dilates retinal arterioles and increases retinal and choroidal blood flow in rats. *Eur J Pharmacol*, 2007, 570: 135–141
- 55 Abramovitz M, Adam M, Boie Y, et al. The utilization of recombinant prostanoid receptors to determine the affinities and selectivities of prostaglandins and related analogs. *Biochim Biophys Acta*, 2000, 1483: 285–293
- 56 Rutkai I, Feher A, Erdei N, et al. Activation of prostaglandin E2 EP1 receptor increases arteriolar tone and blood pressure in mice with type 2 diabetes. *Cardiovasc Res*, 2009, 83: 148–154
- 57 Cao X, Peterson J R, Wang G, et al. Angiotensin II-dependent hypertension requires cyclooxygenase 1-derived prostaglandin E₂ and EP₁ receptor signaling in the subfornical organ of the brain. *Hypertension*, 2012, 59: 869–876
- 58 Su X, Leon L A, Wu C W, et al. Modulation of bladder function by prostaglandin EP₃ receptors in the central nervous system. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2008, 295: F984–F994
- 59 Ceddia R P, Downey J D, Morrison R D, et al. The effect of the EP3 antagonist DG-041 on male mice with diet-induced obesity. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 2019, 144: 106353
- 60 Wu J, Fang S, Lu K T, et al. EP3 (E-prostanoid 3) receptor mediates impaired vasodilation in a mouse model of salt-sensitive hypertension. *Hypertension*, 2021, 77: 1399–1411
- 61 Juteau H, Gareau Y, Labelle M, et al. Structure-activity relationship of cinnamic acylsulfonamide analogues on the human EP3 prostanoid receptor. *Bioorg Med Chem*, 2001, 9: 1977–1984
- 62 Bryson T D, Pandrangi T S, Khan S Z, et al. The deleterious role of the prostaglandin E₂ EP₃ receptor in angiotensin II hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2020, 318: H867–H882
- 63 Fujino T, Yuhki K, Yamada T, et al. Effects of the prostanoids on the proliferation or hypertrophy of cultured murine aortic smooth muscle cells. *Br J Pharmacol*, 2002, 136: 530–539
- 64 Bartlett C S, Boyd K L, Harris R C, et al. EP1 disruption attenuates end-organ damage in a mouse model of hypertension. *Hypertension*, 2012, 60: 1184–1191
- 65 Audoly L P, Tilley S L, Goulet J, et al. Identification of specific EP receptors responsible for the hemodynamic effects of PGE₂. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 1999, 277: H924–H930
- 66 Imig J D, Breyer M D, Breyer R M. Contribution of prostaglandin EP₂ receptors to renal microvascular reactivity in mice. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2002, 283: F415–F422
- 67 Chen J, Zhao M, He W, et al. Increased dietary NaCl induces renal medullary PGE₂ production and natriuresis via the EP2 receptor. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2008, 295: F818–F825
- 68 Hristovska A M, Rasmussen L E, Hansen P B L, et al. Prostaglandin E₂ induces vascular relaxation by E-prostanoid 4 receptor-mediated activation of endothelial nitric oxide synthase. *Hypertension*, 2007, 50: 525–530
- 69 Zhu S, Xue R, Zhao P, et al. Targeted disruption of the prostaglandin E₂ E-prostanoid 2 receptor exacerbates vascular neointimal formation in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31: 1739–1747
- 70 Aoki T, Nishimura M, Matsuoka T, et al. PGE₂-EP₂ signalling in endothelium is activated by haemodynamic stress and induces cerebral aneurysm through an amplifying loop via NF-κB. *Br J Pharmacol*, 2011, 163: 1237–1249
- 71 Aoki T, Frösen J, Fukuda M, et al. Prostaglandin E₂-EP2-NF-κB signaling in macrophages as a potential therapeutic target for intracranial aneurysms. *Sci Signal*, 2017, 10: eaah6037
- 72 Kraemer M P, Choi H, Reese J, et al. Regulation of arterial reactivity by concurrent signaling through the E-prostanoid receptor 3 and angiotensin receptor 1. *Vascul Pharmacol*, 2016, 84: 47–54
- 73 Xiao L, Itani H A, do Carmo L S, et al. Central EP3 (E prostanoid 3) receptors mediate salt-sensitive hypertension and immune activation. *Hypertension*, 2019, 74: 1507–1515

- 74 Lu A, Zuo C, He Y, et al. EP3 receptor deficiency attenuates pulmonary hypertension through suppression of Rho/TGF- β 1 signaling. *J Clin Invest*, 2015, 125: 1228–1242
- 75 Chen D, Tang J, Wan Q, et al. E-prostanoid 3 receptor mediates sprouting angiogenesis through suppression of the protein kinase A/ β -catenin/Notch pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37: 856–866
- 76 Nguyen M T, Camenisch T, Snouwaert J N, et al. The prostaglandin receptor EP4 triggers remodelling of the cardiovascular system at birth. *Nature*, 1997, 390: 78–81
- 77 Herrera M, Yang T, Sparks M A, et al. Complex role for E-prostanoid 4 receptors in hypertension. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8: e010745
- 78 Xu H, Du S, Fang B, et al. VSMC-specific EP4 deletion exacerbates angiotensin II-induced aortic dissection by increasing vascular inflammation and blood pressure. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116: 8457–8462
- 79 Hiromi T, Yokoyama U, Kurotaki D, et al. Excessive EP4 signaling in smooth muscle cells induces abdominal aortic aneurysm by amplifying inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40: 1559–1573
- 80 Wang F, Lu X, Peng K, et al. Prostaglandin E-prostanoid₄ receptor mediates angiotensin II-induced (Pro)renin receptor expression in the rat renal medulla. *Hypertension*, 2014, 64: 369–377
- 81 Xia L Z, Tao J, Chen Y J, et al. Factors affecting the re-endothelialization of endothelial progenitor cell. *DNA Cell Biol*, 2021, 40: 1009–1025
- 82 Hao H, Hu S, Wan Q, et al. 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: 1115–1124
- 83 Gruzdev A, Nguyen M T, Kovarova M, et al. PGE₂ through the EP4 receptor controls smooth muscle gene expression patterns in the ductus arteriosus critical for remodeling at birth. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 2012, 97: 109–119
- 84 Tang E H C, Shvartz E, Shimizu K, et al. Deletion of EP4 on bone marrow-derived cells enhances inflammation and angiotensin II-induced abdominal aortic aneurysm formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31: 261–269
- 85 Yokoyama U, Ishiwata R, Jin M H, et al. Inhibition of EP4 signaling attenuates aortic aneurysm formation. *PLoS ONE*, 2012, 7: e36724
- 86 Cao R Y, St. Amand T, Li X Z, et al. Prostaglandin receptor EP4 in abdominal aortic aneurysms. *Am J Pathol*, 2012, 181: 313–321
- 87 Mamun A, Yokoyama U, Saito J, et al. A selective antagonist of prostaglandin E receptor subtype 4 attenuates abdominal aortic aneurysm. *Physiol Rep*, 2018, 6: e13878
- 88 Mitchell J A, Kirkby N S, Ahmetaj-Shala B, et al. Cyclooxygenases and the cardiovascular system. *Pharmacol Ther*, 2021, 217: 107624

Prostaglandin E₂ (PGE₂) and vascular remodeling

XU Hu¹, ZHANG XiaoYan² & GUAN YouFei¹

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

2 Health Science Center, East China Normal University, Shanghai 200241, China

Cardiovascular disease is the most serious health threat in China. Disruption of vascular functional and structural homeostasis, such as hypertension, aortic aneurysm, atherosclerosis and restenosis after angioplasty, is the main cause of cardiovascular events with high disability and mortality and causes serious economic and health problems in China. Prostaglandin E₂ (PGE₂) is a polyunsaturated fatty acid (PUFA)-derived, cyclooxygenase-mediated bioactive prostanoid synthesized from arachidonic acid. It plays an important role in vascular homeostasis through its four G protein-coupled receptors, i.e., EP1, EP2, EP3, and EP4. In the past decades, our laboratory and many other groups have been engaged in determining the role of PGE₂ receptors in cardiovascular physiology and pathophysiology. Here, we mainly review research progress on the essential role of the PGE₂-EPs axis in the regulation of vascular function and structural integrity. We also briefly discuss the potential of EP1–EP4 as therapeutic targets in developing clinical agents for the treatment of cardiovascular diseases.

PGE₂, PGE₂ receptor, hypertension, restenosis, aortic aneurysm

doi: [10.1360/SSV-2021-0244](https://doi.org/10.1360/SSV-2021-0244)