

DOI: 10.19296/j.cnki.1008-2409.2024-06-002

· 综述 ·
· REVIEW ·

前列腺素受体 EP3 在缺血再灌注损伤中的研究进展

吴志豪¹, 张英展², 向楨³, 祝宁侠¹

[1. 桂林医学院基础医学院广西肿瘤免疫与微环境调控重点实验室, 桂林 541199;
2. 遵义医科大学第五附属(珠海)医院病理科, 珠海 519000;
3. 桂林医学院第一附属医院健康体检中心, 桂林 541001]

摘要 缺血再灌注损伤(IRI)常继发于心肌梗死、缺血性卒中、急性肾损伤等病理过程,也可出现在临床治疗过程中,如溶栓治疗、经皮冠状动脉介入治疗、器官移植等。因此,如何针对 IRI 进行预防和治疗一直是临床上面临的难题。EP3 受体可通过氧化应激、炎症反应、细胞凋亡等多种途径来调控细胞功能,其在 IRI 中发挥着重要的作用。因此,EP3 受体可能成为 IRI 中新的治疗靶点。本文将从心肌 IRI、脑 IRI、缺血性肾损伤等角度,对 EP3 受体在 IRI 中的作用及可能机制进行分析综述,以期为临床上治疗缺血再灌注损伤提供理论依据。

关键词: 前列腺素;EP3 受体;缺血再灌注损伤

中图分类号:R542.2

文献标志码:A

文章编号:1008-2409(2024)06-0011-07

Progress of prostaglandin receptor EP3 in ischemia-reperfusion injury

WU Zhihao¹, ZHANG Yingzhan², XIANG Zhen³, ZHU Ningxia¹

(1. Key Laboratory of Tumor Immunology and Microenvironmental Regulation, College of Basic Medical, Guilin Medical University, Guilin 541199, China; 2. The Fifth Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zhuhai 519000, China; 3. Health Examination Center, First Affiliated Hospital of Guilin Medical University, Guilin 541001, China)

Abstract Ischemia-reperfusion injury (IRI) is often secondary to pathological processes such as myocardial infarction, ischemic stroke and acute kidney injury, and can also appear in clinical treatment, such as thrombolytic therapy, percutaneous coronary intervention, organ transplantation, etc. Consequently, preventing and treating IRI remains a significant challenge in clinical practice. The EP3 receptor regulates cellular functions through various pathways, including oxidative stress, inflammatory responses and apoptosis, and it plays an important role in IRI. Thus, receptor EP3 may represent a promising new therapeutic target for IRI. This article analyzes and reviews the role and possible mechanisms of EP3 receptor in IRI from the perspectives of myocardial IRI, cerebral IRI and

基金项目: 广西自然科学基金项目(2023GXNSFAA026032)。

第一作者: 吴志豪, 硕士研究生, 研究方向为心血管疾病的诊治。

通信作者: 祝宁侠, znx103@163.com。

ischemic kidney injury, aiming to provide a theoretical basis for the clinical treatment of ischemia-reperfusion injury.

Keywords: prostaglandin; EP3 receptor; ischemia-reperfusion injury

缺血再灌注损伤 (ischemia-reperfusion injury, IRI) 可发生于多种器官和疾病的病理过程中,是指某些缺血组织或器官在恢复血流及供氧后,反而出现损伤程度加重的病理现象。这可能与机体对缺氧和再灌注引起的强烈炎症反应和氧化应激等有关。IRI 可出现在不同的器官中,包括心、脑、肾等。相关研究^[1-2]结果表明,EP3 受体作为前列腺素 PGE₂ 下游的关键受体之一,在 IRI 的发生发展中扮演着重要的角色,可作为 IRI 的一个新的治疗靶点。然而,EP3 受体在不同器官 IRI 中的作用存在明显的差异^[2-4]。因此,本文主要对 EP3 受体在不同器官 IRI 中的作用进行分析综述,进而为临床 IRI 的防治工作提供更多的理论支持和依据。

1 前列腺素 E₂ 受体概述

前列腺素 E₂ (prostaglandin E₂, PGE₂) 是人体中表达最丰富的前列腺素类物质之一,广泛参与机体

的血管舒缩功能、疼痛、肿瘤免疫反应、炎症反应等^[5-6]。这些生物学效应主要由 PGE₂ 激活位于细胞膜或细胞器膜上的前列腺素 E₂ 受体 (包括 EP1、EP2、EP3 和 EP4 受体) 产生的^[1,7]。PGE₂ 信号的最终输出效应取决于每种 EP 受体的表达水平和信号强度^[8]。EP 受体是由 7 个跨膜结构域组成的 G 蛋白偶联受体,与特异性 G 蛋白偶联后,可激活不同的第二信使信号通路。EP1 受体 (与 G_q 偶联) 和 EP3 受体 (与 G_i 偶联) 介导 PGE₂ 诱导细胞内钙离子,EP2 受体和 EP4 受体 (与 G_s 偶联) 激活腺苷酸环化酶 (adenyl cyclase, AC) 并增加 cAMP 的产生,而 EP3 受体则抑制 cAMP 信号传导^[9]。PGE₂-EP3 受体通常会引发多种炎症反应,而炎症反应作为重要分子机制之一参与 IRI 的发生发展过程。因此,EP3 受体可能成为治疗 IRI 的潜在靶点。前列腺素 PGE₂ 的合成过程和作用机制如图 1 所示。

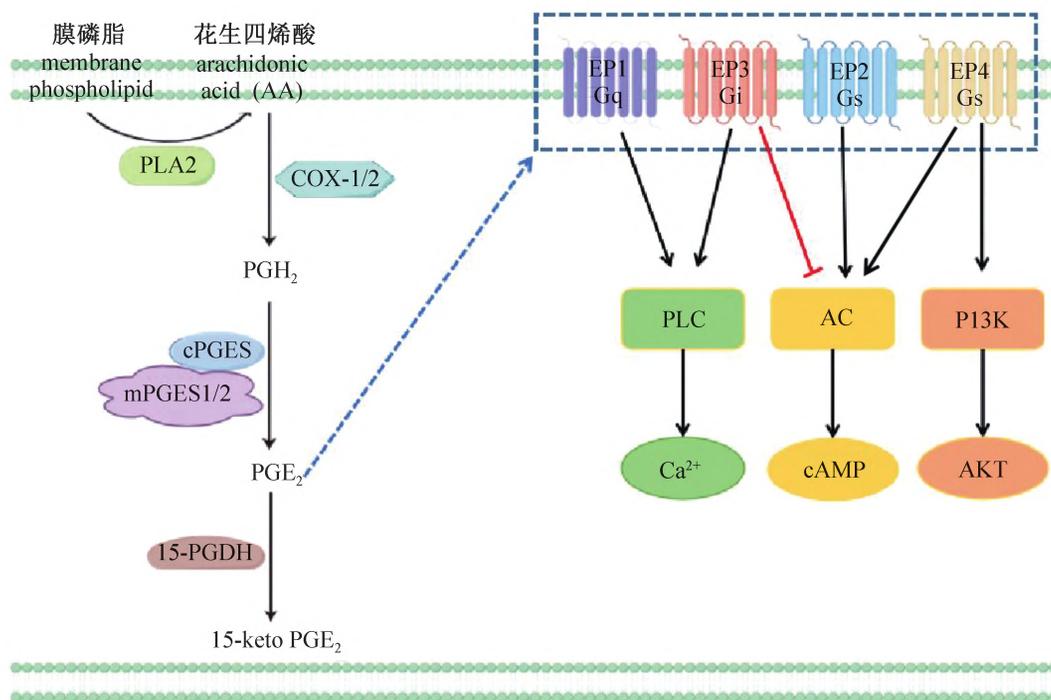


图 1 前列腺素 PGE₂ 的合成过程和作用机制

2 EP3 受体与心肌缺血再灌注损伤

急性心肌梗死每年导致全球数百万人死亡,是引起慢性心力衰竭的主要原因^[10]。心肌缺血再灌注损伤的病理过程与冠状动脉血管形成术、冠状动脉重建术和心脏移植等术后并发症密切相关,其潜在的病理学可能涉及许多因素,如活性氧的形成、心脏能量代谢改变、细胞凋亡激活以及炎症反应。

2.1 EP3 受体抑制氧化应激介导心肌保护作用

SHINMURA 等^[3] 研究结果表明,前列腺素 I₂ (prostaglandin I₂, PGI₂) 类似物保护心肌细胞免受氧化应激,主要通过激活 EP3 受体来发挥作用。EP3 受体可增强线粒体 K⁺-ATP 通道的开放,通过抑制氧化应激保护心肌细胞免受氧化损伤,这可为治疗心肌缺血性疾病提供一些理论依据。另外,也有研究^[11] 结果表明,PGI₂ 在不同血管中可作用于 EP3 受体诱发血管收缩作用。然而,在载体心肌 IRI 状态下,PGI₂ 能否通过 EP3 受体介导心肌保护作用仍需进一步探讨。

2.2 EP3 受体过表达改善心肌损伤

环氧合酶 (cyclooxygenase, COX) 是花生四烯酸代谢过程中前列腺素合成的限速酶。而 COX-2 作为 COX 的一种可诱导形式环氧合酶,是一种心肌保护蛋白,可通过增加心肌保护性前列腺素 PGI₂ 和 PGE₂ 的合成,减轻缺血再灌注损伤,对缺血预处理后的心肌起保护作用^[12]。上述结果表明,在临床上使用抑制心血管前列腺素形成的药物 (COX-2 抑制剂) 会增加动脉粥样硬化血栓事件的发生率。此外, MARTIN 等^[1] 研究结果表明,EP3 受体过表达的小鼠缺血再灌注后,心脏缺血性挛缩明显减弱,改善心肌 IRI 后的左心室重构。分析原因是 EP3 受体以心肌细胞特异性的方式组成性过度表达,具有功能活性,能够与 Gi 蛋白偶联,抑制腺苷酸环化酶,减少心肌细胞 cAMP 的形成。同时,巨噬细胞中 EP3 受体的靶向过表达也可通过分泌血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 促进血管生成,从而促进心脏愈合^[13]。这些结果表明,EP3 受体能减轻离体心脏缺血导致的心肌损伤,从而保护心脏。

2.3 EP3 受体激动剂的应用减少心肌梗死面积

相关研究^[14] 结果表明,EP3 受体选择性激动剂

可以保护心肌免受缺血再灌注损伤,且不造成任何明显血流动力学影响。上述研究主要是基于药理学激动剂实验得到的假说,并不能排除激动剂的非特异性作用。并且,EP3 受体在其他器官的缺血再灌注损伤中表现出不利一面。同时,EP4 受体(舒张血管作用)与 EP3 受体(收缩血管作用)介导的作用相反,亦能够有效减轻心肌缺血再灌注损伤^[15]。因此,EP3 受体是否确实具有保护心肌 IRI 的作用,尚需进一步研究,特别是 EP3 基因敲除小鼠的应用,能够排除激动剂和/或抑制剂的非特异性作用。然而, BRYSON 等^[15] 研究结果表明,EP3 受体的激活或过表达加重血管紧张素 II 型高血压的终末器官损伤,降低心脏收缩力,提示 EP3 受体对心脏功能有害并促进炎症反应。在使用 EP3 受体拮抗剂 (L-798106) 对小鼠进行全身治疗后,可降低血管紧张素 II 诱导的高血压。同时, CHEN 等^[16] 研究结果表明,EP3 受体的激活可通过提高血管平滑肌细胞对 Ca²⁺ 的敏感性和细胞内 Ca²⁺ 浓度而提高基线血压,并至少部分地参与血管紧张素 II 依赖性高血压的发生。这些研究提示,EP3 受体与血流动力学存在关系,EP3 受体激动剂可能会引起血压升高,其对合并高血压的患者可能不适用。因此,EP3 受体在心脏中的作用宛如一把双刃剑,有利也有弊。EP3 受体激活可能改善心肌 IRI,但同时存在引起血压升高的风险。因此,需要进一步探究 EP3 受体在心肌缺血性疾病中的作用,这对 EP3 受体在临床治疗中的合理使用具有重要意义。

3 EP3 受体与脑缺血再灌注损伤

卒中是一种发病率和病死率均较高的急性中枢神经系统疾病,在卒中发生发展或治疗过程中容易引起脑 IRI,进而导致更严重的脑损伤。缺血性卒中在全球范围内产生了巨大的社会经济负担,至今仍然是一个令人困扰的问题^[17]。

3.1 EP3 受体介导炎症反应加重脑 IRI

在脑 IRI 的发生发展过程中,炎症是神经元损伤进展的主要因素^[18]。PGE₂ 是大脑中最丰富的前列腺素之一,也是脑内最重要的炎症介质之一。脑内 PGE₂ 的表达量在脑 IRI 后会明显增加^[19]。EP3

受体的表达水平随着 PGE₂ 浓度的升高一般也相应增加。相关研究^[20] 结果表明,在小鼠短暂性局灶性缺血模型中,EP3 受体拮抗剂能有效降低脑梗死体积、水肿程度和神经功能障碍,EP3 受体的缺失也减少了血脑屏障的破坏、小胶质细胞的激活和中性粒细胞向缺血皮质的浸润,表明 EP3 受体通过增强缺血皮质的炎症参与缺血性卒中损伤,但其分子机制以及 EP3 受体特异性拮抗剂的效果尚不明确。此外,DALVI 等^[21] 研究结果表明,EP3 受体与脑损伤后血脑屏障的通透性密切相关。EP3 受体在脑缺血后易引起血脑屏障的破坏,进而导致血管通透性增强,促进中性粒细胞浸润和炎症反应,而小胶质细胞被激活后以及活化后的中性粒细胞能浸润至损伤组织,释放出大量的氧自由基、蛋白酶及炎性因子,从而引起组织损伤。

3.2 EP3 受体参与缺血兴奋性毒性加重脑损伤

微粒体 PGE 合酶 1 (microsomal prostaglandin E synthase-1, mPGES-1) 是在短暂局灶性缺血后的大脑皮质神经元、小胶质细胞和内皮细胞中介导 PGE₂ 合成的终末酶^[19]。神经兴奋性毒性是指由谷氨酸(一种神经递质)过度激活神经元上的受体所导致的细胞损伤或死亡的现象。mPGES-1 被发现在谷氨酸诱导的兴奋性毒性中起作用,因为它与 COX-2 的功能偶联会加剧这种毒性。在缺血性脑损伤中,mPGES-1 和 COX-2 是由脑内过量的谷氨酸共同诱导而大量合成,这些物质可以通过 PGE₂ 的产生和 EP3 受体的激活共同加重卒中损伤,提示 EP3 受体作为 mPGES-1 神经毒性的下游效应器参与缺血性卒中损伤^[4]。相关研究^[22] 结果表明,mPGES-1 通过 PGE₂ 下游受体 EP3 参与缺血兴奋性毒性。EP3 受体的缺失或抑制可以部分减少由兴奋性毒性引起的神经元损伤以及缺血性卒中的神经损伤。在上文中提到 COX-2 作为一种心肌保护蛋白对缺血预处理后的心肌发挥保护作用,在缺血性卒中损伤中则起着与之相反的作用,为何 COX-2/PGE₂/EP3 通路在心、脑两种器官的缺血性损伤中会出现截然相反的作用,这值得更加深入的研究。

3.3 EP3 受体激动剂的应用加重脑损伤

SALEEM 等^[23] 采用体外培养建立氧糖剥夺

(oxygen glucose deprivation, OGD) 脑缺血模型,对小鼠的右侧大脑中动脉进行短暂性缺血阻断,发现 EP3 受体敲除小鼠在 48 h 的梗死体积显著减小。上述研究结果表明,EP3 受体的缺失,可以减轻 OGD 引起的神经元损伤,并在 EP3 敲除型小鼠脑室内注射选择性 EP3 受体激动剂 ONO-AE-248,发现 ONO-AE-248 显著增加了大脑中动脉闭塞模型的梗死体积,这也进一步提示 EP3 受体参与缺血引起的脑损伤。

3.4 EP3 受体参与脑 IRI 诱导的铁死亡进程

近年来,相关研究^[24] 结果表明,铁死亡在脑 IRI 的发生发展过程中起着重要的作用,而对 EP3 受体的干预似乎能够减轻脑 IRI 诱导的铁死亡。XU 等^[25] 研究结果表明,在脑 IRI 中抑制铁死亡可使 COX-2/PGE₂ 通路失活,进而减轻脑梗死,而 PGE₂ 可通过还原 Fe²⁺、谷胱甘肽氧化、脂质过氧化等途径抑制铁死亡。EP3 受体对脑 IRI 诱导的铁死亡敏感,表明 EP3 受体可能是铁死亡的潜在靶点,PGE₂ 对铁死亡的抑制作用可能也是通过 EP3 受体实现的。然而,目前未有报道,关于 EP3 受体通过何种信号通路去影响脑 IRI 诱导的铁死亡。p53 作为铁死亡的关键调节因子,被证实脑缺血模型中上调^[26]。YE 等^[27] 研究结果表明,EP3 受体的低表达增加纤溶酶原激活物抑制物 1、尿激酶型纤溶酶原激活物受体和磷酸化细胞外信号调节激酶 1/2 的表达,而抑制 p53 的表达。此外,促进 p53 的表达可以导致 COX-2 表达升高,可能通过正反馈进一步导致 PGE₂ 及 EP3 受体表达升高。COX-2 是通过 p53 介导的 Ras/Raf/ERK 级联激活来诱导的,从而对抗 p53 介导的细胞凋亡^[28]。然而,EP3 受体是否能通过 p53 去影响脑 IRI 所诱导的铁死亡仍需进一步研究。目前,铁死亡在器官 IRI 研究中取得不错效果,然而尚需大量实验验证能否进一步应用于临床^[29]。

4 EP3 受体与肾缺血再灌注损伤

急性肾损伤(acute kidney injury, AKI) 是一种具有快速肾功能障碍的临床综合征,具有较高的发病率和死亡率,可由多种病因引起,其中肾脏 IRI 往往是诱导 AKI 主要病因之一。肾脏 IRI 常见于肾移

植、休克、创伤、泌尿外科和心血管外科手术中,目前尚无有效的治疗方法^[30]。肾脏 IRI 时,肾小管上皮细胞通过激活肾素-血管紧张素系统释放血管活性物质和炎症介质等,这些物质会导致肾微循环障碍、肾小管上皮细胞肿胀坏死、肾脏血流减少和肾功能异常等。

4.1 EP3 受体介导炎症反应加重肾 IRI

在肾脏 IRI 引发 AKI 的发生发展过程中,炎症反应发挥着关键性的作用^[31],因此对炎症反应的抑制是保护肾脏组织的一种有效的治疗方法。EP3 受体被认为是介导肾脏 IRI 的重要因子之一。而在其他疾病模型中也发现了 EP3 受体在炎症反应中的重要作用^[32]。PGE₂可能通过 EP3 受体在白细胞参与肾 IRI 的炎症反应中发挥重要作用。肾脏 IRI 可引起肾小管上皮细胞损伤、肾间质纤维化、急性肾功能不全和慢性肾功能衰竭等一系列并发症。EP3 受体在肾脏 IRI 中表达上调,可能是促进肾脏局部免疫炎症反应来介导肾脏 IRI^[2]。因此,EP3 受体在 IRI 中的作用可能与其参与的免疫炎症反应有关。此外,EP3 受体在肾动脉闭塞的修复和急性缺血性肾炎的治疗中也扮演重要角色,其主要机制包括抑制肾脏组织中 EP3 受体的表达、增加 NO 合成以及调节肾素-血管紧张素系统。

4.2 EP3 受体过表达加重肾损伤

RICCIOTTI 等^[33]研究表明,肾 IRI 可以刺激 cPLA₂/COX-2/mPGES-1 和 cPLA₂/COX-2/PGIS 的表达,从而导致肾脏中 PGE₂和 PGI₂的生成量特异性增加。相关研究^[34-35]结果表明,PGE₂和 PGI₂能够在低浓度下激活 EP3 受体,加重肾损伤,PGE₂不仅引起肾内动脉的收缩,而且还引起肾的灌注流量减少,而 EP3 受体在 PGE₂引起的血管收缩反应中占主导地位。LENG 等^[2]研究表明,EP3 受体在髓系细胞中的缺失可以保护机体免受缺血性 AKI,这是通过打破坏死性炎症的自增强循环实现的。EP3 受体在髓系细胞中的缺失通过抑制细胞因子生成而切换细胞死亡模式,从坏死性凋亡转向依赖于 Caspase-8 的细胞凋亡,从而减轻 AKI 中由缺血再灌注引发的坏死性凋亡过程。这在一定程度上是由于 EP3 受体缺失限制 IL-6/JAK2/STAT3 信号通路。因此,髓系

细胞中 EP3 受体的缺失对于打破坏死性炎症的正反馈循环并减轻 AKI 具有重要作用。

5 总结与展望

PGE₂作为一种信号分子参与调控多种细胞的增殖、分化及凋亡等,从而影响机体的生理活动。而 EP3 受体作为 PGE₂的下游信号分子,在 IRI 的发生进程中,参与介导炎症反应、细胞凋亡等发病机制。本文阐述了 EP3 受体在心、脑、肾 IRI 中的作用,在心肌 IRI 中,EP3 受体对心肌具有保护作用,但 EP3 受体同时存在着不利的影响,可能会引起血压升高。在脑和肾 IRI 中,EP3 受体的作用则相反,会进一步加重脑和肾的损伤程度。对于 EP3 受体在不同器官 IRI 中的作用差异,其是否通过介导不同的信号通路在不同器官中去发挥作用,以及在其他器官如肺、肝、肠等 IRI 中 EP3 受体又发挥着什么作用,需要进一步阐明。同时,针对不同器官的 IRI,在对 EP3 受体进行干预后需要注意相应的不利影响,为不同器官 IRI 选择合适的治疗方式。总之,EP3 受体可能成为治疗 IRI 的新策略,同时为 IRI 的防治提供新的思路与理论依据。

参考文献

- [1] MARTIN M, MEYER-KIRCHRATH J, KABER G, et al. Cardiospecific overexpression of the prostaglandin EP3 receptor attenuates ischemia-induced myocardial injury [J]. *Circulation*, 2005, 112(3): 400-406.
- [2] LENG J, ZHAO W, GUO J W, et al. E-prostanoid 3 receptor deficiency on myeloid cells protects against ischemic acute kidney injury via breaking the auto-amplification loop of necroinflammation [J]. *Kidney Int*, 2023, 103(1): 100-114.
- [3] SHINMURA K, TAMAKI K, SATO T, et al. Prostacyclin attenuates oxidative damage of myocytes by opening mitochondrial ATP-sensitive K⁺ channels via the EP3 receptor [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2005, 288(5): H2093-H2101.
- [4] IKEDA-MATSUO Y, HIRAYAMA Y, OTA A, et al. Microsomal prostaglandin E synthase-1 and cyclooxygenase-2 are both required for ischaemic excitotoxicity [J]. *Br J Pharma-*

- col,2010,159(5):1174-1186.
- [5] PALLA A R, RAVICHANDRAN M, WANG Y X, et al. Inhibition of prostaglandin-degrading enzyme 15-PGDH rejuvenates aged muscle mass and strength[J]. *Science*,2021, 371(6528):eabc8059.
- [6] CAO X C, DUAN L Y, HOU H X, et al. IGF-1C hydrogel improves the therapeutic effects of MSCs on colitis in mice through PGE₂-mediated M2 macrophage polarization [J]. *Theranostics*,2020,10(17):7697-7709.
- [7] KONGER R L, BILLINGS S D, THOMPSON A B, et al. Immunolocalization of low-affinity prostaglandin E receptors, EP and EP₃, in adult human epidermis[J]. *J Invest Dermatol*,2005,124(5):965-970.
- [8] SANTILLI F, BOCCATONDA A, DAVÌ G, et al. The Coxib case: Are EP receptors really guilty? [J]. *Atherosclerosis*, 2016,249:164-173.
- [9] CHENG H, HUANG H Y, GUO Z K, et al. Role of prostaglandin E₂ in tissue repair and regeneration[J]. *Theranostics*,2021,11(18):8836-8854.
- [10] BUGGER H, PFEIL K. Mitochondrial ROS in myocardial ischemia reperfusion and remodeling[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*,2020,1866(7):165768.
- [11] LIU B, ZENG R H, GUO T T, et al. Differential properties of E prostanoid receptor-3 and thromboxane prostanoid receptor in activation by prostacyclin to evoke vasoconstrictor response in the mouse renal vasculature[J]. *FASEB J*, 2020,34(12):16105-16116.
- [12] HOHLFELD T, MEYER-KIRCHRATH J, VOGEL Y C, et al. Reduction of infarct size by selective stimulation of prostaglandin EP₃ receptors in the reperfused ischemic pig heart[J]. *J Mol Cell Cardiol*,2000,32(2):285-296.
- [13] TANG J, SHEN Y J, CHEN G L, et al. Activation of E-prostanoid 3 receptor in macrophages facilitates cardiac healing after myocardial infarction[J]. *Nat Commun*, 2017,8:14656.
- [14] ZACHAROWSKI K, OLBRICH A, OTTO M, et al. Effects of the prostanoid EP₃-receptor agonists M&B 28767 and GR 63799X on infarct size caused by regional myocardial ischaemia in the anaesthetized rat[J]. *Br J Pharmacol*,1999,126(4):849-858.
- [15] BRYSON T D, PANDRANGI T S, KHAN S Z, et al. The deleterious role of the prostaglandin E₂ EP₃ receptor in angiotensin II hypertension[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*,2020,318(4):H867-H882.
- [16] CHEN L H, MIAO Y F, ZHANG Y H, et al. Inactivation of the E-prostanoid 3 receptor attenuates the angiotensin II pressor response via decreasing arterial contractility [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*,2012,32(12):3024-3032.
- [17] FEIGIN V L, NORRVING B, GEORGE M G, et al. Prevention of stroke: a strategic global imperative [J]. *Nat Rev Neurol*,2016,12(9):501-512.
- [18] ANRATHER J, IADECOLA C. Inflammation and stroke: an overview [J]. *Neurotherapeutics* 2016, 13(4):661-670.
- [19] IKEDA-MATSUO Y, OTA A, FUKADA T, et al. Microsomal prostaglandin E synthase-1 is a critical factor of stroke-reperfusion injury[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006,103(31):11790-11795.
- [20] IKEDA-MATSUO Y, TANJI H, NARUMIYA S, et al. Inhibition of prostaglandin E₂ EP₃ receptors improves stroke injury via anti-inflammatory and anti-apoptotic mechanisms [J]. *J Neuroimmunol*,2011,238(1-2):34-43.
- [21] DALVI S, NGUYEN H H, ON N, et al. Exogenous arachidonic acid mediates permeability of human brain microvessel endothelial cells through prostaglandin E₂ activation of EP₃ and EP₄ receptors [J]. *J Neurochem*,2015, 135(5):867-879.
- [22] IKEDA-MATSUO Y, TANJI H, OTA A, et al. Microsomal prostaglandin E synthase-1 contributes to ischaemic excitotoxicity through prostaglandin E₂ EP₃ receptors [J]. *Br J Pharmacol*,2010,160(4):847-859.
- [23] SALEEM S, KIM Y T, MARUYAMA T, et al. Reduced acute brain injury in PGE₂ EP₃ receptor-deficient mice after cerebral ischemia[J]. *J Neuroimmunol*,2009,208(1-2):87-93.
- [24] YAN H F, TUO Q Z, YIN Q Z, et al. The pathological role of ferroptosis in ischemia/reperfusion-related injury[J]. *Zool Res*,2020,41(3):220-230.
- [25] XU Y F, LIU Y, LI K X, et al. Correction to: COX-2/PGE₂ pathway inhibits the ferroptosis induced by cerebral ischemia reperfusion [J]. *Mol Neurobiol*,2022,59(12):7542-7543.
- [26] CHEN W, JIANG L F, HU Y Q, et al. Ferritin reduction is essential for cerebral ischemia-induced hippocampal neuronal death through p53/SLC7A11-mediated ferroptosis [J]. *Brain Res*,2021,1752:147216.

- [27] YE Y, PENG L, VATTAI A, et al. Prostaglandin E2 receptor 3 (EP3) signaling promotes migration of cervical cancer via urokinase-type plasminogen activator receptor (uPAR) [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2020, 146(9): 2189–2203.
- [28] HAN J A, KIM J I, ONGUSAHA P P, et al. P53-mediated induction of Co_x-2 counteracts p53- or genotoxic stress-induced apoptosis [J]. *EMBO J*, 2002, 21(21): 5635–5644.
- [29] 蒋欢, 白文娅, 邵建林. 铁死亡在脑缺血再灌注损伤机制中的研究进展 [J]. *中国比较医学杂志*, 2024, 34(7): 101–109.
- [30] THAPA K, SINGH T G, KAUR A. Targeting ferroptosis in ischemia/reperfusion renal injury [J]. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2022, 395(11): 1331–1341.
- [31] SARHAN M, LAND W G, TONNUS W, et al. Origin and consequences of necroinflammation [J]. *Physiol Rev*, 2018, 98(2): 727–780.
- [32] CHAN P C, HSIAO F C, CHANG H M, et al. Importance of adipocyte cyclooxygenase-2 and prostaglandin E2-prostaglandin E receptor 3 signaling in the development of obesity-induced adipose tissue inflammation and insulin resistance [J]. *FASEB J*, 2016, 30(6): 2282–2297.
- [33] RICCIOTTI E, FITZGERALD G A. Prostaglandins and inflammation [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31(5): 986–1000.
- [34] LIU B, LI J R, YAN H F, et al. TP and/or EP3 receptors mediate the vasoconstrictor and pressor responses of prostaglandin F_{2α} in mice and/or humans [J]. *FASEB J*, 2019, 33(2): 2451–2459.
- [35] LIU B, WU X Z, ZENG R H, et al. Prostaglandin E₂ sequentially activates E-prostanoid receptor-3 and thromboxane prostanoid receptor to evoke contraction and increase in resistance of the mouse renal vasculature [J]. *FASEB J*, 2020, 34(2): 2568–2578.

[收稿日期: 2024-08-12]

[责任编辑: 杨建香 英文编辑: 李佳睿]