

DOI:10.13364/j.issn.1672-6510.2014.01.001

前列腺素 E₂ 受体 EP₃ 及其调节剂的研究进展

滕玉鸥, 宋彬彬, 郭茜楠, 郁 彭
(天津科技大学生物工程学院, 天津 300457)

摘 要: 前列腺素受体类型繁多, 可以偶联 G 蛋白介导多种生理病理过程. 其中前列腺素 E₂ 受体有 4 种亚型: EP₁、EP₂、EP₃ 和 EP₄. EP₃ 受体由于其亚型多样性及偶联 G 蛋白的复杂性使其成为众多前列腺素 E₂ 受体中较特殊的“成员”. EP₃ 的抗凝血功能研究及新型调节剂的研发是目前该领域研究的热点. 本文主要阐述 EP₃ 的分布、主要功能及其调节剂的研究进展.

关键词: 前列腺素受体; EP₃; 调节剂

中图分类号: R962

文献标志码: A

文章编号: 1672-6510(2014)01-0001-06

Research Progress of Prostaglandin Receptor EP₃ and Related Regulator

TENG Yuou, SONG Binbin, GUO Qiannan, YU Peng

(College of Biotechnology, Tianjin University of Science & Technology, Tianjin 300457, China)

Abstract: Prostaglandin receptors can be coupled with G protein to mediate multiple physiological and pathological processes. PGE₂ receptors have four variants: EP₁, EP₂, EP₃ and EP₄. The diversity of EP₃ receptor's subtypes and the complexity of its coupling with G protein make it the most special one. The anticoagulating function of EP₃ and the development of the related regulator are now the two most important issues of research in this field. This review summarizes the EP₃ receptor's distribution and characteristics, and the research progress of the related regulator.

Key words: prostaglandins receptor; EP₃; regulator

前列腺素 (prostaglandins, PGs) 是广泛存在于人体和动物中的一类不饱和脂肪酸组成的具有多种生理作用的活性物质. PGs 在体内前体物质是花生四烯酸 (arachidonic acid, AA), 其普遍存在并与心脏血管疾病和血液的动态平衡有关^[1]. PGs 对生殖系统、内分泌系统、消化系统、呼吸系统、泌尿系统、心血管系统和神经系统均有调节作用, 故其与多种人类疾病密切相关, 对 PGs 的研究是目前的热点和难点.

前列腺素类化合物种类繁多, 分布广泛. PGs 为脂肪类激素, 是二十碳的不饱和羧酸, 它带有两个脂肪酸侧链和一个环戊烷, 根据五元环和脂肪酸侧链中不饱和程度及取代基的不同, 可以分为 A、B、C、D、E、F、G、H、I 九类^[2]. 每一类又依其侧链中所含双键的数目分成 3 个系列. 不同类型的前列腺素类物质通过其特定的受体来发挥生物学功

能. PGs 受体家族属于 G 蛋白偶联、视紫红质型受体, 具有 7 个跨膜结构域. 目前已经发现的 PGs 受体共有 8 种, 分别是 PGD₂ 受体 DP; PGE₂ 受体 EP₁、EP₂、EP₃ 和 EP₄; PGF₂ 受体 FP; PGI₂ 受体 IP; 血栓素 A₂ (TxA₂) 受体 TP^[3]. 本文主要就前列腺素 E₂ (PGE₂) 受体 EP₃ 的分布、功能及其调节剂的研究进展作以综述.

1 PGE₂及其受体

1.1 PGE₂生理功能及代谢

E 型前列腺素, 尤其是来自于花生四烯酸的前列腺素 E₂ (PGE₂, 如图 1 所示) 存在于大多数哺乳动物的体内, 也是作用最多样、产生最广泛的前列腺

收稿日期: 2013-06-21; 修回日期: 2013-10-24

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81241104)

作者简介: 滕玉鸥 (1976—), 女, 吉林人, 副教授; 通信作者: 郁 彭, 教授, yupeng@tust.edu.cn.

素. PGE_2 主要由肾脏产生, 由树突状细胞、纤维母细胞、巨噬细胞以及一些肿瘤细胞分泌, 在调节心血管系统和维持体内水盐内环境稳态发挥着重要作用.

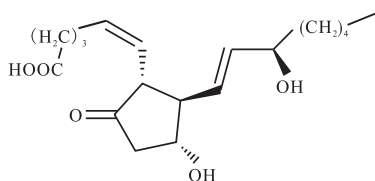


图1 前列腺素 E_2 结构简式

Fig. 1 The structure of prostaglandin E_2

正常生理状态下 PGE_2 含量很低, 却具有很强的生理活性. 它能诱发炎症, 调解血管紧张度^[4], 舒张动脉平滑肌, 降低血压; 抑制胃酸分泌, 促进胃肠平滑肌蠕动^[5]; PGE_2 对于血小板的动态平衡有重要作用, 其对血小板的作用依靠它的浓度, 低浓度的 PGE_2 加强血小板的聚集, 高浓度 PGE_2 抑制聚集^[6]. 此外, PGE_2 在排卵过程中也起重要作用.

PGs 在体内迅速代谢, 其生物半衰期仅有数分钟. 肺是 PGE_2 的重要代谢场所, 它能主动摄取 15-羟基前列腺素脱氢酶 (15-PGDH) 以降解除循环中的 PGE_2 . 15-PGDH 是 PGs 的降解酶, 它能促使 PGE_2 中的 15-羟基氧化成 15-酮基, 进而使其转变成没有活性的 PGE_2 代谢排出体外^[7].

1.2 PGE_2 受体

通过运用分子生物学、药理学工具和 cDNA 图库的同源性筛选, 确定了人的 PGE_2 是通过 4 种受体 EP_1 、 EP_2 、 EP_3 和 EP_4 调节一系列的生理和病理反应^[8]. EP_1 受体直接介导 PGE_2 所引起的痛觉过敏; EP_2 受体作用参与 PGE_2 介导的排卵和生殖过程; PGE_2 通过激活 EP_4 受体来调节巨噬细胞的功能并抑制其细胞活素的释放, 通过 EP_2 受体直接抑制 T 细胞的增殖, 并经由 EP_2 和 EP_4 受体来调节抗原呈现细胞的功能. EP_3 受体激活后主要介导 cAMP 的下降从而抑制平滑肌的收缩, 属于抑制型受体. EP_3 受体结构的易变异性导致其亚型种类繁多, 命名混乱, 且 EP_3 具有与多种 PGs 及其类似物结合的能力, 决定了其功能的复杂性. 以下针对 EP_3 受体详述研究近况.

2 EP_3 受体及其生理功能

2.1 EP_3 受体的分布及其亚型

EP_3 是一种组成型表达的 PGs 受体, 在全身各组织脏器都有广泛且稳定的表达. Northern 印迹法分

析表明, 人类的 EP_3 mRNA 大量存在于肾脏、胰腺和子宫中, 除此之外, 心脏、肝脏、骨骼肌、小肠、结肠、睾丸和卵巢也有大量表达. 例如 EP_3 mRNA 在人的子宫肌膜表达, 而在子宫内膜却没有^[9]. EP_3 分布的复杂性和特殊性虽然有助于我们更好地理解 and 认识 EP_3 的生理学和药理学意义, 但也增加了我们对其深入研究的难度^[10].

不同种属中 EP_3 受体的同工型数目各异, 主要由于 EP_3 受体胞外 C-末端序列差异引起的. 鼠的 EP_3 受体有 3 种亚型: $\text{EP}_{3\alpha}$ 、 $\text{EP}_{3\beta}$ 和 $\text{EP}_{3\gamma}$. $\text{EP}_{3\alpha}$ 和 $\text{EP}_{3\beta}$ 偶联 Gi 蛋白, 抑制腺苷酸环化酶 (adenylate cyclase, AC), 且后者的活性比前者低; $\text{EP}_{3\gamma}$ 偶联 Gs、Gi 蛋白, 当激动 $\text{EP}_{3\gamma}$ 的 PGE_2 浓度高时会激活 AC, 浓度低时则会抑制 AC^[11]. Hasegawa 等^[12]研究表明, EP_3 受体 3 种亚型膜定位的不同也是由其羧基末端的差异决定的. 目前报道人类的 EP_3 受体共有 10 种 mRNA 的剪接变体, 包括 3 种非编码变体和 7 种编码变体, 最终编码 5 种异构体, 但各亚型的具体功能尚需进一步研究.

2.2 EP_3 受体的生理功能

2.2.1 EP_3 受体与抗凝血

血小板在正常的脉管系统中处于静息状态, 当血管壁受损, 血小板就会黏附于内皮下的胶原组织. 附着于受损内皮细胞的血小板被激活时能释放细胞因子和生长因子, 并导致产生游离花生四烯酸, 最终分解成 PGs^[13]. 越来越多的证据显示 EP_3 受体在人的血小板积聚和血栓形成过程中对控制血管调节和改造血管壁有重要作用. EP_3 受体是抗血小板聚集的新目标靶点, EP_3 受体抑制剂不但可以有效抑制血小板的聚集, 而且不会延长出血时间^[14]. 这类受体与血管的动态平衡和一些病情发展有关, 如动脉粥样硬化、微动脉瘤和高血压. 特异性 EP 受体的利用会提供一种新型心脏血管疾病的治疗方法^[15].

2.2.2 EP_3 受体与抗肿瘤

PGE_2 激活肿瘤细胞附近间质细胞的 EP_3 受体引起血管内皮生长因子的释放, 血管内皮生长因子会促进血管生成和肿瘤细胞的生长. Amano 等^[16]利用基因敲除证实了 EP_3 受体信号在小鼠肿瘤的进展和生长中发挥重要作用, EP_3 受体抑制剂能抑制恶性肿瘤的发生. 最新数据显示, EP_3 受体通过作用于雄激素受体对前列腺癌细胞的生长也起到重要的调节作用^[17].

2.2.3 EP_3 受体的其他功能

EP_3 受体已经被证实在受精过程中对离子的转

移、平滑肌的收缩和 Gi 通路有重要的作用. 妊娠初期, 环形肌所表达的 EP₃ 与 FP 协同作用, 介导子宫肌层收缩、调整胚泡间隔, 使之在子宫均匀分布, 有利于以后的发育.

PGE₂ 可通过作用于位于节后交感神经纤维突触前膜上的 EP₃ 受体抑制儿茶酚胺的释放, 从而抑制电刺激节后交感神经所引起的血压升高. 苗一非等^[18]研究证实中枢注射和脑室注射 EP₃ 受体激动剂均可引起高血压、肾脏交感神经兴奋性和心悸反应. EP₃ 受体具有选择靶向性^[19], 我们可利用这一特点, 研究治疗高血压的有效策略.

静脉注射致热源后, 脑脊液中的 PGE₂ 会升高, 说明 PGE₂ 是一种致热介质. 利用药理学和基因敲除实验表明, 致热源引起小鼠的致热功能受损与 EP₃ 受体密切相关^[20].

3 EP₃受体调节剂的研究现状

3.1 具有抗凝血作用的 EP₃调节剂

抗凝血药是一类通过影响凝血过程不同环节, 阻止血液凝固的药物, 主要用于血栓栓塞性疾病及其并发症的预防与治疗. 目前抗凝血药的研发局限主要是出血问题. 现有的主要抗凝血药有阿司匹林和氯吡格雷. 阿司匹林通过抑制环氧化酶(COX)减少血栓素 A₂ 的合成, 发挥抗血小板作用, 但用药者存在阿司匹林抵抗, 大量服用时也会有严重胃出血现象^[21]. 氯吡格雷是一种血小板的 P₂Y₁₂-ADP 受体拮抗剂, 能够选择性地抑制 ADP 与血小板的结合, 从而抑制血小板聚集^[22], 但是在服用过程中会有氯吡格雷抵抗现象^[23]和用药者食道出血、脑溢血等副作用发生.

总的来说, 现有的许多 P₂Y₁₂ 受体拮抗剂类抗血小板药物是很好的抗凝血剂, 但其在抑制血小板功能的同时会增加用药者大量甚至致命出血的危险. EP₃ 受体有提高血小板活性的功能, 而 EP₃ 受体拮抗剂可以通过阻塞 PGE₂ 的 EP₃ 受体来发挥作用, 所以 EP₃ 受体拮抗剂可以提供一种治疗动脉粥样硬化疾病的新方法^[24].

目前 DG-041(图 2)是一种处于临床二期实验的 EP₃ 拮抗剂. 研究利用 EP₃ 激动剂硫前列酮(sulprostone)和 PGE₂ 证实了 EP₃ 对于血小板的功能, 并且确定 DG-041 对于血小板功能活性有抑制作用^[25]. Iyú 等^[26]研究表明, 其通过调节细胞内环腺苷酸(cAMP)的水平对血小板聚集起到抑制作用. 因

此, DG-041 是一种潜在的有效抗凝血药物, 且与现有的抗凝血药物相比具有一定的优越性.

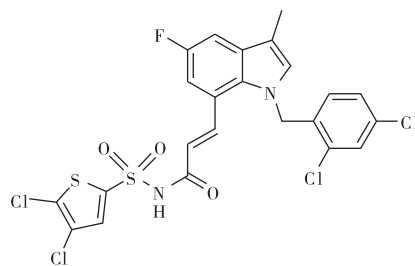


图 2 DG-041 结构简式

Fig. 2 DG-041 structure

Schober 等^[27]实验表明, 300 nmol/L 的 EP₃ 受体拮抗剂 ONO-AE5-599(图 3)可以完全特异性的抑制硫前列酮和 U46619(一种血栓素类似物)的协同效应引起的血液中血小板聚集, 然而其不能抑制动脉硬化斑块引起的血小板聚集, 对血小板血栓形成也无影响.

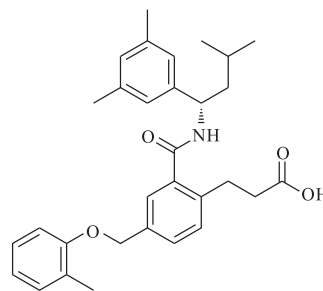


图 3 ONO-AE5-599 结构简式

Fig. 3 ONO-AE5-599 structure

Rabausch 等^[28]对人的血管平滑肌细胞中血栓调节蛋白(thrombomodulin, TM)研究表明, TM 是凝血酶的细胞表面受体, 当凝血酶与 TM 结合后会激活蛋白质 C(protein C, PC), 激活的 PC 则会抑制血液的凝固. EP₂ 激动剂 butaprost(1 μmol/L)和 EP₄ 激动剂 ONO-AE1-329(100 nmol/L)会促进 TM 的表达, 而 EP₃ 激动剂 MB28767(100 nmol/L)会抑制 EP₂ 和 EP₄ 激动剂的作用, 从而抑制 TM 的表达. 这表明 EP₃ 调节剂对凝血过程有较强的影响. MB28767 结构简式见图 4.

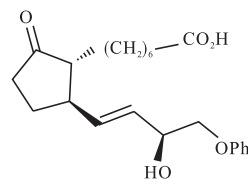


图 4 MB28767 结构简式

Fig. 4 MB28767 structure

3.2 具有抗肿瘤作用的 EP₃调节剂

ONO-AE-240 也被认为是 EP₃ 的高选择性拮抗剂, 它的结构仍未被公布. 上文已经说明 EP₃ 对肿瘤的生长有重要作用. 在 EP₃ 受体基因敲除的小鼠和野生小鼠的肉瘤 180 肿瘤细胞中分别注射入 EP₁ 受体拮抗剂、EP₄ 受体拮抗剂和 EP₃ 受体拮抗剂 ONO-AE-240 发现, ONO-AE-240 会明显地抑制肿瘤细胞生长, 而 EP₁ 受体拮抗剂和 EP₄ 受体拮抗剂是无效的^[16], 这说明 ONO-AE-240 是有效的 EP₃ 拮抗剂.

L-798106 (图 5) 是一种新型高选择性 EP₃ 受体拮抗剂, 其对电刺激诱导的荷兰猪的输精管的收缩反应有一定影响. 硫前列酮抑制电刺激诱导的荷兰猪的输精管的收缩反应, 而一定浓度的 L-798106 可以拮抗硫前列酮的作用^[29]. L-798106 也可以增加雄激素受体的表达和细胞增殖, 其显示 EP₃ 对前列腺癌有重要作用^[17].

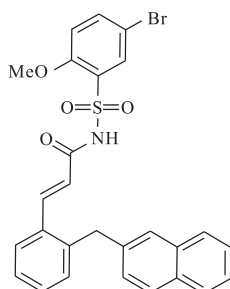


图 5 L-798106 结构简式
Fig. 5 L-798106 structure

3.3 其他功能的 EP₃调节剂

日本 ONO 药物公司研制出了一种高选择性的 EP₃ 受体激动剂 ONO-AE-248 (图 6), 其可以抑制肾重吸收水分、胃酸分泌、神经递质的释放、发热、平滑肌的收缩及减小心肌梗塞的面积. 脑室内注射 ONO-AE-248 后可以引起心悸反应和肾脏交感神经兴奋性, 而其他 EP 受体亚型激动剂则不能引起类似反应. 李国利等^[30]发现 ONO-AE-248 作用于中性粒细胞后诱导其非凋亡、非坏死性死亡中没有出现 DNA 小片段化, 故其死亡分子机制有待进一步的研究.

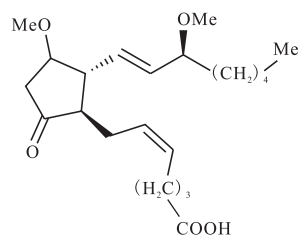


图 6 ONO-AE-248 结构简式
Fig. 6 ONO-AE-248 structure

硫前列酮 (sulprostone) (图 7) 作为 EP₃ 受体激动剂目前多用于抗早孕、扩宫颈及中期引产; 用于胎死宫内、异常妊娠的引产; 与米非司酮合用, 可提高早孕完全流产率. 但其有子宫收缩痛、恶心、呕吐、腹泻等不良反应. 李沧海等^[31]实验证实脑室注射硫前列酮可剂量依赖性升高大鼠体温, 较之同量的 PGE₂ 持续时间更长、发热峰值更高.

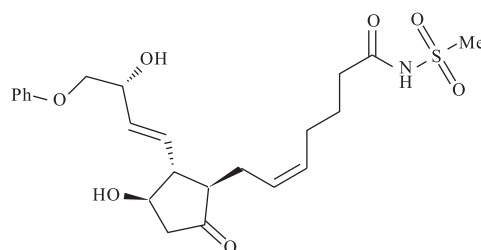


图 7 硫前列酮结构简式
Fig. 7 Sulprostone structure

Schlemper 等^[32]研究表明, 30 μmol/L 的 EP₃ 受体拮抗剂 L-826266 (图 8) 可以抑制 PGE₂ 和缓激肽的诱导. 这显示缓激肽诱导 PGE₂ 的再合成并激活 EP₃ 受体. Oliva 等^[33]报道显示, 向小鼠大脑附近的灰质中注射 L-826266 后会抑制其对真皮内福尔马林的晚期痛觉过敏反应. 然而, 如此高浓度 L-826266 的特异性不是十分明确, 因为相似高剂量的 EP₂、EP₄ 拮抗剂也会抑制此类反应^[34].

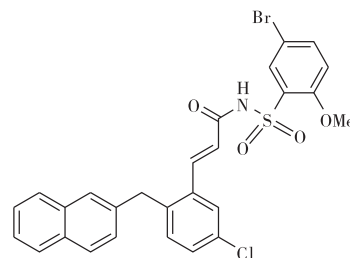


图 8 L-826266 结构简式
Fig. 8 L-826266 structure

默克公司和日本参天制药有限公司联合开发了一种商品名为 Saflutan (图 9) 的 EP₃ 激动剂, 其对降低眼内压有很好的临床疗效, 且不良反应少, 在部分国家已经上市.

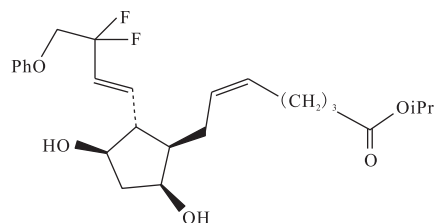


图 9 Saflutan 结构简式
Fig. 9 Saflutan structure

4 展 望

PGE₂ 通过不同的受体配合在众多疾病中起重要作用,因而 PGE₂ 相关受体的病理药理受到国际生物医药界的广泛关注. 例如新型 EP₃ 受体拮抗剂 DG-041 在抗凝血方面充分展现了其优越性. DG-041 在抗凝血的同时不延长出血时间,与低剂量的氯吡格雷联合应用,可以使出血程度降到最低^[22],这将是心血管疾病中抗血小板治疗的有效策略. 因此,开展以 DG-041 为基础的新型衍生物的构效分析和改造对开发新型高效低毒的 EP₃ 调节剂具有十分重要的意义.

相信伴随着对 EP₃ 具体功能的深入研究,在众多的新型 EP₃ 受体调节剂中,很有希望出现高效低毒的新型抗凝血候选药物.

参考文献:

- [1] Woodward D F, Jones R L, Narumiya S. International union of basic and clinical pharmacology. LXXXIII: Classification of prostanoid receptors, updating 15 years of progress[J]. *Pharmacological Reviews*, 2011, 63(3): 471-538.
- [2] 高进军, 毛军福, 黎艳. 前列腺素的作用机理及其应用[J]. *兽医导刊*, 2007, 113(1): 27-28.
- [3] 薛瑞, 苗一飞, 杨吉春, 等. 前列腺素 E₂ 对免疫细胞及炎症相关疾病的调控作用[J]. *生理科学进展*, 2011, 42(3): 165-168.
- [4] Kida T, Sawada K, Kobayashi K, et al. Diverse effects of prostaglandin E₂ on vascular contractility[J]. *Heart Vessels*, 2013, in press.
- [5] 朱穗, 王帆, 李霞, 等. 前列腺素 E₂ 与肿瘤的关系[J]. *中国疾病控制*, 2010, 14(4): 345-349.
- [6] Fabre J E, Nguyen M T, Athirakul K, et al. Activation of the murine EP₃ receptor for PGE₂ inhibits cAMP production and promotes platelet aggregation[J]. *Journal of Clinical Investigation*, 2001, 107(5): 603-610.
- [7] Cho H, Huang L, Hamza A, et al. Role of glutamine 148 of human 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase in catalytic oxidation of prostaglandin E₂[J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letter*, 2006, 14(19): 6486-6491.
- [8] Norel X. Prostanoid receptors in the human vascular wall[J]. *The Scientific World Journal*, 2007, 184(7): 1359-1374.
- [9] Kotani M, Tanaka I, Ogawa Y, et al. Multiple signal transduction pathways through two prostaglandin E receptor EP₃ subtype isoforms expressed in human uterus[J]. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2000, 85(11): 4315-4322.
- [10] 羊建, 刘佳佳. 前列腺素 EP₃ 亚型受体的研究进展[J]. *国际免疫学*, 2007, 30(2): 80-83.
- [11] 徐红, 孙宏斌. 前列腺素受体及相关药物的研究进展[J]. *中国药科大学学报*, 2010, 41(5): 385-394.
- [12] Hasegawa H, Katon H, Yamaguchi Y, et al. Different membrane targeting of prostaglandin EP₃ receptor isoforms dependent on their carboxy-terminal tail structures[J]. *FEBS Letters*, 2000, 473(1): 76-80.
- [13] Ross R. Atherosclerosis: An inflammatory disease[J]. *The New England Journal of Medicine*, 1999, 340(2): 115-126.
- [14] 王晓峰, 陈乃宏, 王文. 抗血小板聚集药物的机制研究进展[J]. *中国康复理论与实践*, 2010, 16(10): 954-957.
- [15] Foudi N, Gomez I, Benyahia C, et al. Prostaglandin E₂ receptor subtypes in human blood and vascular cells[J]. *European Journal of Pharmacology*, 2012, 695(1/2/3): 1-6.
- [16] Amano H, Hayashi I, Endo H, et al. Host prostaglandin E₂-EP₃ signaling regulates tumor-associated angiogenesis and tumor growth[J]. *Journal of Experimental Medicine*, 2003, 197(20): 221-232.
- [17] Kashiwagi E, Shiota M, Yokomizo A, et al. Prostaglandin receptor EP₃ mediates growth inhibitory effect of aspirin through androgen receptor and contributes to castration resistance in prostate cancer cells[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2013, 20(3): 431-441.
- [18] 苗一非, 康继宏, 杨吉春, 等. 前列腺素 E 受体与血压调节[J]. *中国药理学通报*, 2010, 26(4): 424-427.
- [19] Chen Lihong, Miao Yifei, Zhang Yahua, et al. Inactivation of the E-prostanoid 3 receptor attenuates the angiotensin II pressor response via decreasing arterial contractility[J]. *Arterioscler, Thrombosis and Vascular Biology*, 2012, 32(12): 3024-3032.
- [20] 谢新华, 胡恭华, 蒋绍祖, 等. IL-1 β 对新西兰兔下丘脑前列腺素受体 EP₃ 亚型表达的影响[J]. *神经解剖学杂志*, 2008, 24(5): 496-499.
- [21] 沈松萃, 仇兴标. 新型抗血小板药物的研究进展[J]. *中国临床医学*, 2011, 18(2): 266-268.
- [22] Singh J, Zelle W, Zhou N, et al. Antagonists of the EP₃ receptor for prostaglandin E₂ are novel antiplatelet agents

- that do not prolong bleeding[J]. ACS Chemical Biology, 2009, 4(2): 115–126.
- [23] 汤洪顺. 氯吡格雷抵抗的研究进展[J]. 现代诊断与治疗, 2010, 21(6): 349–352.
- [24] Fox S C, May J A, Johnson A, et al. Effects on platelet function of an EP₃ receptor antagonist used alone and in combination with a P₂Y₁₂ antagonist both in-vitro and ex-vivo in human volunteers[J]. Platelets, 2013, 24(5): 392–400.
- [25] Heptinstall S, Espinosa D I, Manolopoulos P, et al. DG-041 inhibits the EP₃ prostanoid receptor: A new target for inhibition of platelet function in atherothrombotic disease[J]. Platelets, 2008, 19(8): 605–613.
- [26] Iyú D, Glenn J R, White A E, et al. P₂Y₁₂ and EP₃ antagonists promote the inhibitory effects of natural modulators of platelet aggregation that act via cAMP[J]. Platelets, 2011, 22(7): 504–515.
- [27] Schober L J, Khandoga A L, Dwivedi S, et al. The role of PGE₂ in human atherosclerotic plaque on platelet EP₃ and EP₄ receptor activation and platelet function in whole blood[J]. Journal of Thromb Thrombolysis, 2011, 32(2): 158–166.
- [28] Rabausch K, Bretschneider E, Sarbia M, et al. Regulation of thrombomodulin expression in human vascular smooth muscle cells by COX-2-derived prostaglandins [J]. Circulation Research, 2005, 96(1): 1–6.
- [29] Deborah L, Mark A, Hema J, et al. E-Ring 8-isoprostanes inhibit ACh release from parasympathetic nerves innervating guinea-pig trachea through agonism of prostanoid receptors of the EP₃-subtype[J]. British Journal of Pharmacology, 2004, 141: 600–609.
- [30] 李国利, 胡艳玲, 刘佳佳, 等. ONO-AE-248 诱导的中性粒细胞非凋亡、非坏死性死亡中未出现 DNA 小片断化的分子机制初探[J]. 国际免疫学, 2009(5): 331–334.
- [31] 李沧海, 周军, 霍海如. 前列腺素 EP₃ 受体激动剂诱导发热及其机制初探[J]. 中国病理生理杂志, 2004, 20(4): 664–665.
- [32] Schlemper V, Medeiros R, Ferreira J, et al. Mechanisms underlying the relaxation response induced by bradykinin in the epithelium-intact guinea-pig trachea in vitro[J]. British Journal of Pharmacology, 2005, 145(6): 740–750.
- [33] Oliva P, Berrino L, de Novrllis V, et al. Role of periaqueductal grey prostaglandin receptors in formalin-induced hyperalgesia[J]. European Journal of Pharmacology, 2006, 530(1/2): 40–47.
- [34] Jones R L, Gienbycz M A, Woodward D F. Prostanoid receptor antagonists: Development strategies and therapeutic applications[J]. British Journal of Pharmacology, 2009, 158(1): 104–145.

责任编辑: 郎婧