

## 综述

# 前列腺素E<sub>2</sub>受体EP4与脂肪生成及代谢

余敬伟<sup>1,3</sup>, 彭军<sup>1</sup>, 张晓燕<sup>2</sup>, 苏文<sup>1,\*</sup>, 管又飞<sup>2,\*</sup>

<sup>1</sup>深圳大学医学院, 深圳 518060; <sup>2</sup>大连医科大学医学科学研究院, 大连 116044; <sup>3</sup>广东药科大学基础学院, 广州 510006

**摘要:** 脂肪是身体的储能器官, 能量以脂滴的形式储存在脂肪细胞中, 脂肪组织的功能稳态是机体维持正常代谢活动的基础。前列腺素E<sub>2</sub> (prostaglandin E<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>)是体内重要的脂质活性分子, 广泛表达于机体组织中, 参与血压、糖脂代谢、炎症等众多生理过程的调节。大量证据表明PGE<sub>2</sub>合成酶及其受体在白色脂肪组织中大量表达, 提示PGE<sub>2</sub>参与脂肪代谢的调节。PGE<sub>2</sub>发挥生物学功能, 需要通过其G蛋白耦联受体EP1~4介导, 其中EP4受体亚型在脂肪生成及代谢中发挥了重要作用, EP4受体的激活可以抑制前脂肪细胞的分化, EP4受体的缺失促进脂质分解。本文将综述EP4受体与脂肪发生及代谢的关系, 并提出EP4受体有可能成为肥胖及相关代谢疾病新的治疗靶点。

**关键词:** 前列腺素E<sub>2</sub>; EP4; 脂肪代谢

**中图分类号:** Q493.5

## Role of prostaglandin E<sub>2</sub> receptor EP4 in the regulation of adipogenesis and adipose metabolism

YU Jing-Wei<sup>1,3</sup>, PENG Jun<sup>1</sup>, ZHANG Xiao-Yan<sup>2</sup>, SU Wen<sup>1,\*</sup>, GUAN You-Fei<sup>2,\*</sup>

<sup>1</sup>Health Science Center, Shenzhen University, Shenzhen 518060, China; <sup>2</sup>Advanced Institute of Medical Science, Dalian Medical University, Dalian 116044, China; <sup>3</sup>School of Basic Courses, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China

**Abstract:** Adipose tissue is the energy storage organ of the body, and excess energy is stored in adipocytes in the form of lipid droplets. The homeostasis of adipose tissue is the basis for the body to maintain normal metabolic activity. Prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) is an important lipid mediator in the body. It is synthesized in almost all tissues and participates in the regulation of many physiological processes such as blood pressure, glucose and lipid metabolism, and inflammation. PGE<sub>2</sub> is abundant in white adipose tissue, where it is involved in the regulation of fat metabolism. PGE<sub>2</sub> plays its biological role through binding to four G protein coupled receptors (prostaglandin E<sub>2</sub> receptors), including EP-1, -2, -3, and -4. The EP4 subtype has been proved to play an important role in adipogenesis and adipose metabolism: it could inhibit adipogenesis while it was activated, whereas its knockout could promote lipolysis. This review summarized the relationship between EP4 and adipose metabolism, hoping to identify new targets of drug development for metabolic disorders.

**Key words:** prostaglandin E<sub>2</sub>; EP4; adipose metabolism

### 1 前言

脂肪组织是身体重要的组成部分, 它的基本功能被认为是用来储存体内多余的能量, 同时脂肪组织还是一个非常重要的内分泌器官, 可以分泌一系

列激素参与机体的生理调节, 包括瘦素、脂联素、雌激素、抵抗素和肿瘤坏死因子 $\alpha$  (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF $\alpha$ )等<sup>[1]</sup>。正常情况下, 脂肪组织量的变化会对整个人体器官系统产生影响, 但过度饮食

Received 2018-08-08 Accepted 2018-12-13

\*Corresponding authors. SU Wen: Tel: +86-755-26497761; E-mail: suwen@szu.edu.cn; GUAN You-Fei: Tel: +86-411-86110021; E-mail: guanyf@dmu.edu.cn

以及缺乏锻炼会引发甘油三酯贮存及分解的失衡, 导致脂肪组织发生异常堆积, 即出现肥胖状态。目前, 已经明确肥胖是心血管疾病和 2 型糖尿病等一系列重大疾病的主要风险因子, 也有确凿的临床证据提示肥胖会增加食道癌、结肠癌、乳腺癌和肾癌等癌症的发病风险<sup>[2]</sup>, 因此保持脂肪组织的功能稳态对维护机体健康有着重要的意义。

脂肪组织的主体是富含脂滴的脂肪细胞, 它由不含脂滴的成纤维多能干细胞与前体脂肪细胞分化而来, 而前体脂肪细胞来自于中胚层间充质干细胞。人体内的脂肪组织分为两类: 白色脂肪组织 (white adipose tissue, WAT) 和棕色脂肪组织 (brown adipose tissue, BAT)。WAT 由含有巨大脂滴的白色脂肪细胞组成, 用来储存能量, 广泛分布于皮下组织和内脏周围, 是最主要的脂肪组织。BAT 则由棕色脂肪细胞构成, 其主要特点是富含线粒体以及小脂滴, 广泛分布在肩胛骨间、颈背部、腋窝、纵膈及肾脏周围, 利用其周边丰富的毛细血管, 在需要的情况下向身体提供热量<sup>[3]</sup>。在哺乳动物体内, 脂肪组织的增大是脂肪细胞逐渐分化成熟, 胞内脂滴增加, 体积变大, 伴随脂肪细胞数目增多的过程<sup>[4, 5]</sup>。成熟的白色脂肪细胞一直处在一个动态变化的过程, 根据体内能量的盈余或匮乏发生扩大 (脂质合成) 或者缩小 (脂质分解), 这一过程受到胰岛素、肾上腺素、胰高血糖素等诸多激素的协同调控。

前列腺素 (prostaglandin, PG) 为一类小分子脂类化合物, 因最早在前列腺中被发现而得名。机体大部分组织如肌肉、肝脏、肾脏都可以产生 PG, 并可以作为调控因子, 激活特定的信号通路, 参与调节生殖、肿瘤发生、炎症、水盐代谢以及脂肪代谢等诸多生理活动<sup>[6, 7]</sup>。前列腺素 E<sub>2</sub> (prostaglandin E<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>) 是体内产生最广泛、作用最多样化的 PG。已有研究提示 PGE<sub>2</sub> 在 WAT 含量丰富, 其水平远超其它 PG 成员, 提示其参与了脂肪组织的代谢调控。大量研究报道 PGE<sub>2</sub> 受体 EP4 在调控前脂肪细胞向脂肪细胞分化过程中起着重要的作用, 本文将对 EP4 受体在脂肪生成和代谢过程中的作用进行综述。

## 2 PGE<sub>2</sub>受体EP4简介

PG 的分子结构一般为一个五元环, 环上附着两条侧链, 长度分别为 7 个碳原子及 8 个碳原子。PG 的生成前体是从细胞膜上磷脂水解产生的花生四烯酸 (arachidonic acid, AA)。AA 经环氧化酶 1/2

(cyclooxygenase, COX1/2) 催化作用产生 PGG<sub>2</sub> 和 PGH<sub>2</sub>, PGH<sub>2</sub> 再在不同的前列腺素合成酶作用下, 生成不同的前列腺素亚型。其中由前列腺素 E<sub>2</sub> 合酶 (prostaglandin E<sub>2</sub> synthase, PGES) 催化产生的 PGE<sub>2</sub> 在体内分布最广泛, 作用最多样化。PG 的半衰期很短, 合成后与细胞膜上的受体结合, 激活与受体耦联的 G 蛋白, 进而开启下游的信号通路, 已知 PG 家族有前列腺素 D<sub>2</sub> (PGD<sub>2</sub>)、PGE<sub>2</sub>、前列腺素 F<sub>2α</sub> (PGF<sub>2α</sub>)、前列环素 (PGI<sub>2</sub>) 和血栓环素 (TxA<sub>2</sub>) 等成员, 与它们相对应的受体被分别命名为 DP、EP、FP、IP 和 TP<sup>[8]</sup>。

在早期研究中, 通过药理学分析鉴定出四种 PGE<sub>2</sub> 受体, 即 EP1、EP2、EP3 和 EP4。随着分子生物学技术的进步, 这四种受体的 cDNA 序列先后被克隆, 所编码的蛋白结构及作用模式也被逐渐揭示。EP 系列受体都是 7 次跨膜的 G 蛋白耦联受体 (G protein-coupled receptor, GPCR), 受体的胞内部分可以耦联不同的 G 蛋白, 因而激活不同的信号通路<sup>[9, 10]</sup>。EP1 受体可以耦联结合 Gqα 蛋白, 增加细胞内的钙离子浓度; EP3 受体可以结合 Giα 来抑制胞内的 cAMP 浓度; 而 EP2 与 EP4 受体则主要结合 Gsα 蛋白, 激活腺苷酸环化酶 (adenylate cyclase, AC), 增加细胞内的 cAMP 水平, 进而激活 PKA 通路<sup>[11–13]</sup> (图 1)。其中 EP4 和 EP2 受体尽管都是具有 7 次跨膜结构的蛋白, N 末端位于胞外参与接受配体, C 末端位于胞内结合 G 蛋白, 然而二者氨基酸序列只有 31% 的同源性。后续研究显示 EP4 受体除与 EP2 受体一样具有调控 cAMP-PKA 通路的功能之外, 还可通过其它通路发挥其独特的生物学作用<sup>[14, 15]</sup> (图 2)。近年来陆续有研究报道, EP4 受体可以参与 PI3K、β-arrestin、Wnt 等多个调控通路。此外, EP4 受体相对于 EP2, 更加广泛地表达于全身各个器官及组织中, 如免疫系统、心血管、胃肠道、骨关节等, 这说明 EP4 和 EP2 受体在生物体内发挥的作用有很大的差异。

## 3 EP4受体与脂肪生成及脂肪代谢

人的脂肪组织自身就可以产生 PGI<sub>2</sub>、PGE<sub>2</sub> 及 PGE<sub>1</sub> 等 PG, 而前脂肪组织中的 PGE<sub>2</sub> 含量最高, 其 EP 受体也随着细胞的分化过程而逐渐增加, 这说明 PGE<sub>2</sub> 通过其受体参与了脂肪细胞的分化过程, 这些受体包含了 EP1、EP3 和 EP4 (图 2)。其中 EP1 受体主要分布在未分化时期的细胞内, 而 EP3 和

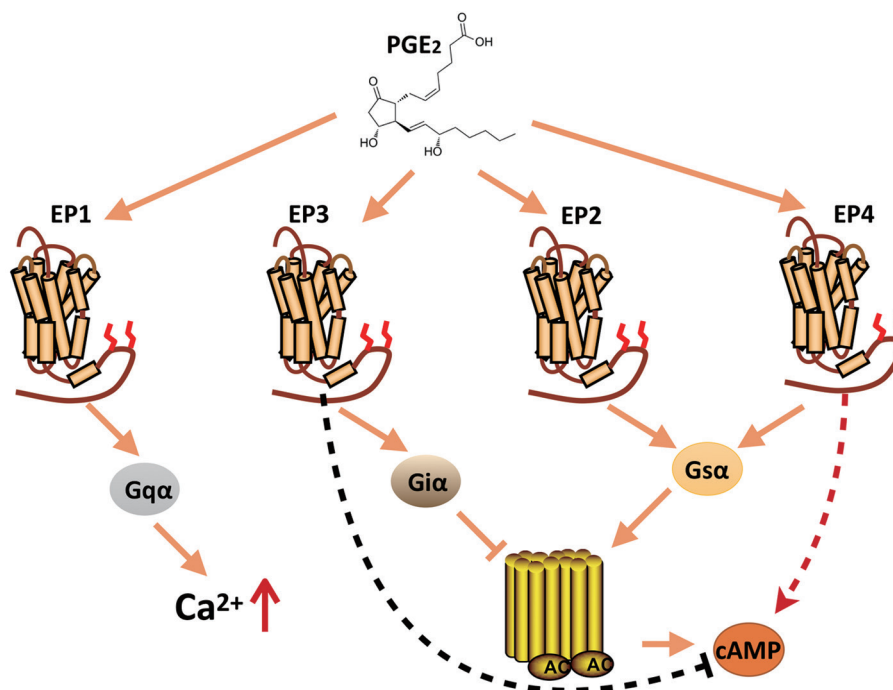


图 1. 前列腺素E<sub>2</sub>的不同类型受体及其功能

Fig. 1. Prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) receptors EP1–4, associated primary G proteins and function. EP2 and EP4 are coupled with Gsα proteins and therefore activate adenylate cyclase (AC) to increase cAMP. EP1 is coupled with Gqα and increases the level of Ca<sup>2+</sup>. EP3 is coupled with Giα and inhibits AC to decrease cAMP level.

EP4 受体的含量变化则与细胞的分化状态呈正相关，这一过程提示了 PGE<sub>2</sub> 可以通过 EP3 和 EP4 受体对脂肪细胞的分化过程进行调控<sup>[16]</sup>。EP3 受体主要存在于棕色脂肪中，EP4 受体分布则以白色脂肪为主<sup>[17]</sup>。

### 3.1 EP4受体的激活抑制了前体脂肪细胞分化成熟

脂肪细胞分化是调控机体脂肪组织大小的关键步骤，体外培养的脂肪细胞分化最显著的表型特征就是脂滴的积累，细胞由纤维状向圆球状转变，而后进入永久的终末分化状态。胰岛素、转化生长因子-β (transforming growth factor-β, TGF-β)、脂肪细胞因 (adipocytokine)、雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 和 PGE<sub>2</sub> 等均参与调控脂肪细胞的分化过程<sup>[18]</sup>。PG 调控脂肪细胞分化的具体机制非常复杂，尚未完全被揭示，其中一个重要的因素是不同 PG 亚型在脂肪细胞分化中的作用较为复杂。例如，脂肪细胞前期分泌的两个主要的 PG 家族成员 PGI<sub>2</sub> 和 PGE<sub>2</sub>，在早期的脂肪分化过程中作用相反，PGI<sub>2</sub> 通过 IP 受体促进脂肪细胞分化，而 PGE<sub>2</sub> 则阻遏脂肪细胞的正常分化<sup>[19-21]</sup>，另一个 PG 家族成员 PGF<sub>2α</sub> 则可以通过结合 FP 受体，阻遏

脂肪细胞的早期分化，同时也可以通过上调 COX2 的表达，进一步促进 PGE<sub>2</sub> 与 PGF<sub>2α</sub> 的产生<sup>[22]</sup>；以上 PG 家族成员都是通过其 GPCR 发挥作用，也有 PG 其他家族成员可以通过激活核受体 PPARα 和 PPARγ 来调控脂肪细胞的状态，譬如 PGD<sub>2</sub> 和它的代谢产物 PGJ<sub>2</sub><sup>[23]</sup>。

就 PGE<sub>2</sub> 与脂肪分化而言，Ichikawa 等人的研究显示，在 3T3-L1 前体脂肪细胞的诱导分化过程 (0~8 天) 中，4 个受体中只有 EP4 受体可以在前体脂肪细胞分化过程中持续表达，这说明 EP4 受体可能介导了 PGE<sub>2</sub> 对脂肪细胞分化的调控作用。当利用 EP4 受体的特异性激动剂 AE1-329 对 3T3-L1 前体脂肪细胞进行处理后，细胞内 cAMP 水平显著增加，脂肪细胞分化关键基因如抵抗素、PPARγ 的表达受到明显抑制。这种抑制效果也见于 PGE<sub>2</sub> 处理的前体脂肪细胞，PGE<sub>2</sub> 可剂量依赖性地减少细胞内甘油三酯的含量。相反，使用 EP4 受体的抑制剂 AE3-208 处理前体脂肪细胞时，则出现细胞分化状态的显著增强，并可逆转 PGE<sub>2</sub> 对分化关键基因的抑制作用<sup>[24]</sup>。上述研究证明 PGE<sub>2</sub> 可以通过结合 EP4 受体，实现脂肪分化的负向调控。为了进一步



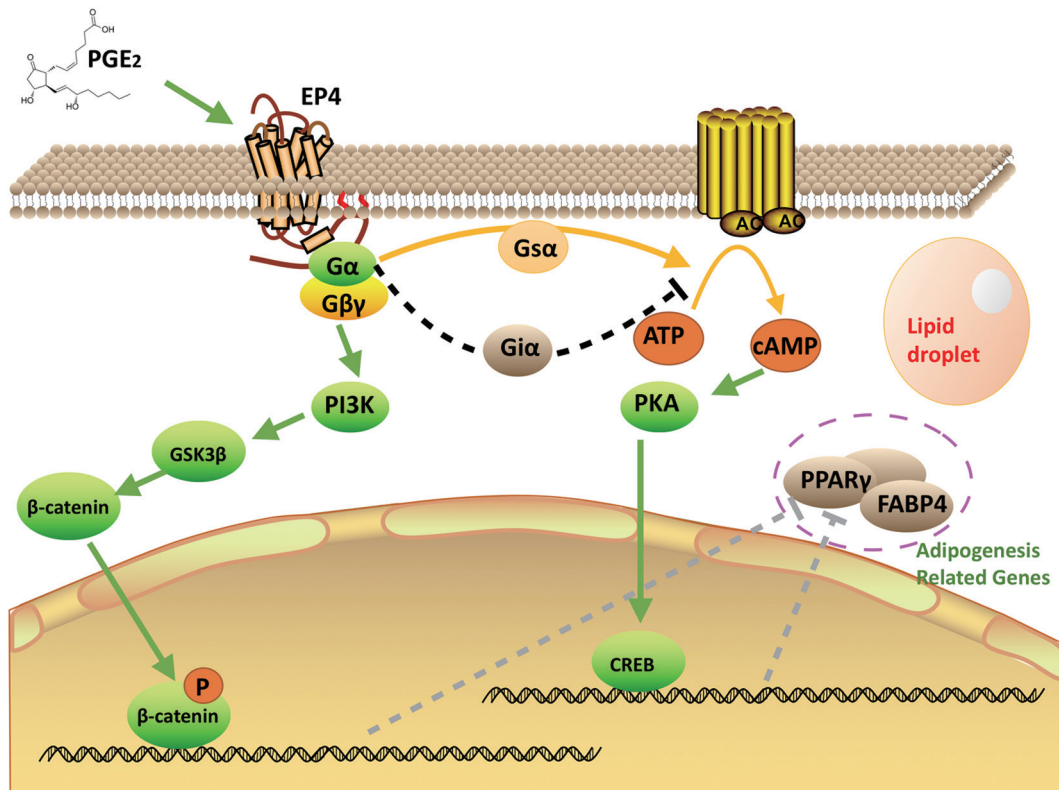


图 2. EP4受体在脂肪发生及代谢调节中的作用

Fig. 2. EP4 signaling pathways participate in adipogenesis and adipose metabolism. Upon activation of the EP4 receptor by PGE<sub>2</sub>, the G $\alpha$  subunit is dissociated from the receptor and G $\beta\gamma$ . Activated G $\alpha$  leads to increased adenylate cyclase (AC) catalytic activity and thus cAMP production. In the opposite way, activated G $\alpha$  leads to decreased cAMP signaling. cAMP signaling activates a major target molecule, protein kinase A (PKA). As a cAMP-dependent kinase, PKA phosphorylates multiple downstream molecules including CREB, a major cAMP-regulated transcription factor, and thus regulates their function. cAMP and PKA are widely known as signaling molecules that are important for the induction of lipolysis. The activation of PI3K stimulated by G $\beta\gamma$  leads to the initiation of transcription via GSK3 $\beta$ / $\beta$ -catenin, a major nuclear import pathway located downstream of the Wnt signaling. Wnt signaling inhibits adipogenesis through blocking function of target genes including PPAR $\gamma$  and FABP4.

探究 PGE<sub>2</sub> 和 EP4 受体与脂肪细胞分化的关系, Ichikawa 等人还通过基因芯片技术, 研究 PGE<sub>2</sub> 和 EP4 受体激动剂处理后, 3T3-L1 前体脂肪细胞基因表达水平的整体变化。他们发现与正常受到分化诱导处理的细胞对比, PGE<sub>2</sub> 与 EP4 受体激动剂抑制了绝大多数分化相关基因的表达, 尤其是 PPAR $\gamma$  以及 C/EBP $\alpha$  两个最重要的脂肪分化因子, 这说明 PGE<sub>2</sub> 和 EP4 受体激动剂对前体脂肪细胞分化的抑制作用是相同的; 此外, 对细胞使用 cAMP 类似物双丁酰环腺苷酸处理, 也可以获得相同的结果。如前文所述, PGE<sub>2</sub> 可以通过结合 EP4 受体激活 AC, 由此增加胞内的 cAMP 水平, 这一结果从另一角度佐证了 PGE<sub>2</sub> 和 EP4 受体对脂肪细胞中的分化抑制作用是通过第二信使 cAMP 介导实现的<sup>[25]</sup>。此外,

EP4 受体的激动剂 AE1-329 可以通过上调 PTGES1 的表达, 显著促进 PGE<sub>2</sub> 的生成, 由此构成了 PTGES1/PGE<sub>2</sub>/EP4/PTGES1 的反馈通路, 进一步加强对前体脂肪细胞分化的抑制<sup>[26, 27]</sup>。

### 3.2 EP4受体的缺失促进脂质分解

EP4 受体不仅在脂肪细胞分化过程中发挥着调控作用, 它对脂肪细胞中的脂质积累也有重要影响。一项研究显示, 在缺乏 EP4 受体的情况下, 高脂饲料喂养的小鼠体重相较于野生型小鼠增长缓慢, 且脂肪组织体积较小, 同时出现高甘油三酯血症, 其原因可能与肝脏脂质合成抑制以及外周组织摄取利用甘油三酯能力下降有关<sup>[28]</sup>。众所周知, 肾上腺素的直接刺激可以提高机体的代谢率, 通过增加脂肪细胞对储存的脂滴的脂质分解提供能量<sup>[29]</sup>。最近的

研究显示 EP4 基因敲除小鼠在使用肾上腺素受体激动剂 CL316243 处理后, 其代谢率相对于野生型小鼠提高了 18.5%, 耗氧量也明显增加, 这说明 EP4 基因缺失可以导致氧化呼吸作用显著增加。显微镜下观察也发现细胞内的核糖体的数量增加。连续处理 10 天之后, 与野生型小鼠相比, EP4 基因敲除小鼠体重明显下降, 减少的部分主要集中在脂肪组织。通过对比不同部位脂肪组织的重量, 研究人员证实 EP4 受体敲除后小鼠体内的白色脂肪显著减少, 其体内成熟脂肪细胞中的大脂滴解体, 变成多个小脂滴, 这些结果说明 EP4 受体缺失使得脂质分解的能力显著加强。EP4 受体的缺失会导致线粒体氧化呼吸链相关基因 UCP1 的蛋白含量在皮下白色脂肪中上升, 由于 UCP1 基因也是棕色脂肪的标志性基因, 这个结果说明在一定程度上 EP4 受体也可使得皮下的白色脂肪发生棕色化<sup>[30]</sup>。

### 3.3 EP4受体与肥胖相关疾病

糖尿病是影响人类健康的重要疾病, 而脂肪组织过度扩张导致的肥胖是胰岛素抵抗和糖尿病发病最重要的原因之一。胰岛素抵抗产生的原因复杂, 主要与游离脂肪酸对胰岛素信号的抑制和肥胖产生的慢性炎症状态有关。已有研究显示 PGE<sub>2</sub> 可以通过促进脂肪组织的分解导致循环游离脂肪酸水平上升, 进而引起全身性的胰岛素抵抗; 而降低脂肪组织中 PGE<sub>2</sub> 的含量则可以有效抑制糖尿病的发生<sup>[31]</sup>。脂肪组织过度扩增导致的肥胖症, 会使脂肪因子过度释放, 并引发内质网应激, 导致体内出现慢性炎症状态。此外脂肪组织中巨噬细胞浸润后释放的炎症因子, 也可以通过抑制胰岛素信号通路来干扰胰岛素的生物学作用<sup>[32]</sup>。研究表明 EP4 受体的激活可以抑制糖尿病小鼠脂肪组织中巨噬细胞的浸润, 增加抗炎型 M2 型巨噬细胞的数量, 降低前炎症因子和趋化因子的表达, 从而改善胰岛素抵抗; 因此对肥胖的 db/db 小鼠使用 EP4 受体激动剂处理, 可以通过缓解动物体内的炎症状态, 从而显著改善动物的血糖水平和胰岛素敏感性, 减轻胰岛素抵抗和糖尿病带来的危害<sup>[33]</sup>。

## 4 结论与展望

综上所述, PGE<sub>2</sub> 广泛参与了脂肪发生及脂肪组织代谢的调控, 而 EP4 是 PGE<sub>2</sub> 行使调控功能的重要受体。PGE<sub>2</sub> 不仅可以通过 EP4 受体抑制体内前体脂肪细胞向成熟脂肪细胞的转化, 也可以阻断

成熟脂肪细胞中脂质的分解。此外, PGE<sub>2</sub> 还可以通过 EP4 受体减轻肥胖症导致的胰岛素抵抗。目前 EP4 受体在机体脂肪组织代谢中的调节机制还未完全阐明, 与肥胖症和 2 型糖尿病发生的关系也需要进一步的研究。随着对 EP4 受体研究的深入和完善, 各类激动剂和抑制剂的开发, EP4 受体有可能成为肥胖及相关代谢疾病治疗的新靶点。在不影响其它 PG 正常功能的基础上, 特异地调控 PGE<sub>2</sub> 经由 EP4 介导的信号通路, 有望为治疗肥胖症和糖尿病等疾病提供新的策略。

\* \* \*

**致谢:** 本综述受国家自然科学基金项目 (No. 81722010, 81390351, 91639201)、大连市高层次人才创新支持计划 (No. 2016RD13) 和深圳市基础研究项目 (No. JCYJ20170818144501119) 资助。

### 参考文献

- Rosen ED, Spiegelman BM. Adipocytes as regulators of energy balance and glucose homeostasis. *Nature* 2006; 444(7121): 847-853.
- Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer* 2004; 4(8): 579-591.
- Otto TC, Lane MD. Adipose development: from stem cell to adipocyte. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 2005; 40(4): 229-242.
- Gregoire FM, Smas CM, Sul HS. Understanding adipocyte differentiation. *Physiol Rev* 1998; 78(3): 783-809.
- Rosen ED, Spiegelman BM. Molecular regulation of adipogenesis. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2000; 16: 145-171.
- Breyer MD, Breyer RM. G protein-coupled prostanoid receptors and the kidney. *Annu Rev Physiol* 2001; 63: 579-605.
- Stock JL, Shinjo K, Burkhardt J, Roach M, Taniguchi K, Ishikawa T, Kim HS, Flannery PJ, Coffman TM, McNeish JD, Audoly LP. The prostaglandin E2 EP1 receptor mediates pain perception and regulates blood pressure. *J Clin Invest* 2001; 107(3): 325-331.
- Breyer MD, Breyer RM. Prostaglandin receptors: their role in regulating renal function. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2000; 9(1): 23-29.
- Negishi M, Sugimoto Y, Ichikawa A. Molecular mechanisms of diverse actions of prostanoid receptors. *Biochim Biophys Acta* 1995; 1259(1): 109-119.
- Negishi M, Sugimoto Y, Ichikawa A. Prostaglandin E recep-

- tors. *J Lipid Mediat Cell Signal* 1995; 12(2–3): 379–391.
- 11 Coleman RA, Grix SP, Head SA, Louttit JB, Mallett A, Sheldrick RL. A novel inhibitory prostanoid receptor in piglet saphenous vein. *Prostaglandins* 1994; 47(2): 151–168.
  - 12 Regan JW, Bailey TJ, Pepperl DJ, Pierce KL, Bogardus AM, Donello JE, Fairbairn CE, Kedzie KM, Woodward DF, Gil DW. Cloning of a novel human prostaglandin receptor with characteristics of the pharmacologically defined EP2 subtype. *Mol Pharmacol* 1994; 46(2): 213–220.
  - 13 Narumiya S, Sugimoto Y, Ushikubi F. Prostanoid receptors: structures, properties, and functions. *Physiol Rev* 1999; 79(4): 1193–1226.
  - 14 Segi E, Sugimoto Y, Yamasaki A, Aze Y, Oida H, Nishimura T, Murata T, Matsuoka T, Ushikubi F, Hirose M, Tanaka T, Yoshida N, Narumiya S, Ichikawa A. Patent ductus arteriosus and neonatal death in prostaglandin receptor EP4-deficient mice. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 246(1): 7–12.
  - 15 Tilley SL, Audoly LP, Hicks EH, Kim HS, Flannery PJ, Coffman TM, Koller BH. Reproductive failure and reduced blood pressure in mice lacking the EP2 prostaglandin E2 receptor. *J Clin Invest* 1999; 103(11): 1539–1545.
  - 16 Borglum JD, Pedersen SB, Ailhaud G, Negrel R, Richelsen B. Differential expression of prostaglandin receptor mRNAs during adipose cell differentiation. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 1999; 57(5–6): 305–317.
  - 17 Madden CJ, Morrison SF. Excitatory amino acid receptors in the dorsomedial hypothalamus mediate prostaglandin-evoked thermogenesis in brown adipose tissue. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004; 286(2): R320–R325.
  - 18 Rosen ED, MacDougald OA. Adipocyte differentiation from the inside out. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2006; 7(12): 885–896.
  - 19 Williams IH, Polakis SE. Differentiation of 3T3-L1 fibroblasts to adipocytes. The effect of indomethacin, prostaglandin E1 and cyclic AMP on the process of differentiation. *Biochem Biophys Res Commun* 1977; 77(1): 175–186.
  - 20 Casimir DA, Miller CW, Ntambi JM. Preadipocyte differentiation blocked by prostaglandin stimulation of prostanoid FP2 receptor in murine 3T3-L1 cells. *Differentiation* 1996; 60(4): 203–210.
  - 21 Miller CW, Casimir DA, Ntambi JM. The mechanism of inhibition of 3T3-L1 preadipocyte differentiation by prostaglandin F2alpha. *Endocrinology* 1996; 137(12): 5641–5650.
  - 22 Ueno T, Fujimori K. Novel suppression mechanism operating in early phase of adipogenesis by positive feedback loop for enhancement of cyclooxygenase-2 expression through prostaglandin F2alpha receptor mediated activation of MEK/ERK-CREB cascade. *FEBS J* 2011; 278(16): 2901–2912.
  - 23 Kliewer SA, Lenhard JM, Willson TM, Patel I, Morris DC, Lehmann JM. A prostaglandin J2 metabolite binds peroxisome proliferator-activated receptor gamma and promotes adipocyte differentiation. *Cell* 1995; 83(5): 813–819.
  - 24 Tsuboi H, Sugimoto Y, Kainoh T, Ichikawa A. Prostanoid EP4 receptor is involved in suppression of 3T3-L1 adipocyte differentiation. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 322(3): 1066–1072.
  - 25 Sugimoto Y, Tsuboi HY, Tamba S, Tsuchiya S, Tsujimoto G, Ichikawa A. Microarray evaluation of EP4 receptor-mediated prostaglandin E2 suppression of 3T3-L1 adipocyte differentiation. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 322(3): 911–917.
  - 26 Fujimori K, Yano M, Ueno T. Synergistic suppression of early phase of adipogenesis by microsomal PGE synthase-1 (PTGES1)-produced PGE2 and aldo-keto reductase 1B3-produced PGF2alpha. *PLoS One* 2012; 7(9): e44698.
  - 27 Inazumi T, Shirata N, Morimoto K, Takano H, Segi-Nishida E, Sugimoto Y. Prostaglandin E(2)-EP4 signaling suppresses adipocyte differentiation in mouse embryonic fibroblasts via an autocrine mechanism. *J Lipid Res* 2011; 52(8): 1500–1508.
  - 28 Cai Y, Ying F, Song E, Wang Y, Xu A, Vanhoutte PM, Tang EH. Mice lacking prostaglandin E receptor subtype 4 manifest disrupted lipid metabolism attributable to impaired triglyceride clearance. *FASEB J* 2015; 29(12): 4924–4936.
  - 29 Ghorbani M, Teimourian S, Farzad R, Asl NN. Apparent histological changes of adipocytes after treatment with CL 316,243, a beta-3-adrenergic receptor agonist. *Drug Des Devel Ther* 2015; 9: 669–676.
  - 30 Ying F, Cai Y, Cai Y, Wang Y, Tang EHC. Prostaglandin E receptor subtype 4 regulates lipid droplet size and mitochondrial activity in murine subcutaneous white adipose tissue. *FASEB J* 2017; 31(9): 4023–4036.
  - 31 Jaworski K, Ahmadian M, Duncan RE, Sarkadi-Nagy E, Varady KA, Hellerstein MK, Lee HY, Samuel VT, Shulman GI, Kim KH, de Val S, Kang C, Sul HS. AdPLA ablation increases lipolysis and prevents obesity induced by high-fat feeding or leptin deficiency. *Nat Med* 2009; 15(2): 159–168.
  - 32 Tso AW, Xu A, Chow WS, Lam KS. Adipose tissue and the metabolic syndrome: focusing on adiponectin and several novel adipokines. *Biomark Med* 2008; 2(3): 239–252.
  - 33 Yasui M, Tamura Y, Minami M, Higuchi S, Fujikawa R, Ikedo T, Nagata M, Arai H, Murayama T, Yokode M. The prostaglandin E2 receptor EP4 regulates obesity-related inflammation and insulin sensitivity. *PLoS One* 2015; 10(8): e0136304.