

综述

花生四烯酸细胞色素P450表氧化酶代谢物EETs的内源性心血管保护作用

何祚雯^{1,2}, 王贝³, 陈琛^{1,2}, 石泽琪², 汪道文^{1,2,*}

¹华中科技大学同济医学院附属同济医院心血管内科; ²心血管病遗传与分子机制湖北省重点实验室; ³华中科技大学同济医学院附属同济医院风湿内科, 武汉 430030

摘要: 花生四烯酸(arachidonic acid, AA)是生物体内最丰富的多不饱和脂肪酸, 其代谢产物具有广泛的生物学活性。环氧二十碳三烯酸(epoxyicosatrienoic acids, EETs)是AA经细胞色素P450表氧化酶(cytochrome P450 epoxygenase, CYP450)代谢产生的内源性小分子化合物, 近20年的研究表明EETs具有广泛的心血管保护作用, 是重要的内源性心血管保护因子。EETs不仅可以改善不同病因导致的心脏重构, 抑制心肌肥厚, 减轻不同因素导致的心肌损伤, 还能明显改善上述病理过程所导致的血流动力学紊乱和心功能损害。在血管保护方面, 最早的研究证明EETs是一种内皮来源的超极化因子, 可以通过作用于内皮细胞和平滑肌上的钙离子敏感通道而发挥血管舒张作用, 随后研究发现, EETs可能有更多非超极化效应而产生降压、改善冠状动脉血供、调节肺动脉压力等作用。此外, EETs还具有显著的内皮保护效应, 可以抑制内皮细胞的炎症反应和黏附作用, 抑制血小板聚集, 促进纤溶和血管的新生。EETs还能改善主动脉重构, 包括抑制动脉粥样硬化、主动脉外膜纤维化和主动脉钙化。EETs心血管保护作用的分子机制是多方面的, EETs可通过调控多个信号通路从而调节不同病理生理环节, 是一种多靶点内源性心血管保护因子。因此研究EETs在心血管系统中的生理和病理生理作用有利于阐明心血管疾病的内源性保护机制, 为心血管疾病的防治提供新策略。本文综述了EETs的内源性心血管保护和作用机制, 以期为该领域的转化研究提供新的思路。

关键词: 花生四烯酸; 细胞色素P450表氧化酶; 环氧二十碳三烯酸; 心肌保护作用; 血管稳态调节; 分子机制

中图分类号: R54; Q547

Endogenous protective effects of arachidonic acid epoxygenase metabolites, epoxyicosatrienoic acids, in cardiovascular system

HE Zuo-Wen^{1,2}, WANG Bei³, CHEN Chen^{1,2}, SHI Ze-Qi², WANG Dao-Wen^{1,2,*}

¹Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology; ²Hubei Key Laboratory of Genetics and Molecular Mechanism of Cardiological Disorders; ³Division of Rheumatology and Immunology, Department of Internal Medicine, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

Abstract: The morbidity and mortality of cardiovascular diseases are increasing annually, which is one of the primary causes of human death. Recent studies have shown that epoxyicosatrienoic acids (EETs), endogenous metabolites of arachidonic acid (AA) via CYP450 epoxygenase, possess a spectrum of protective properties in cardiovascular system. EETs not only alleviate cardiac remodeling and injury in different pathological models, but also improve subsequent hemodynamic disturbances and cardiac dysfunction. Meanwhile, various studies have demonstrated that EETs, as endothelial-derived hyperpolarizing factors, regulate vascular tone by activating

Received 2021-02-05 Accepted 2021-03-29

Research from the corresponding author's laboratory was supported by grants from the National Natural Science Foundation of China (No. 81790624, 81630010 and 81900341) and the Tongji Hospital (HUST) Foundation for Excellent Young Scientist (No. 2020YQ10).

*Corresponding author. Tel: +86-27-83663280; E-mail: dwwang@tjh.tjmu.edu.cn

various ion channels on endothelium and smooth muscle, which in turn can lower blood pressure, improve coronary blood flow and regulate pulmonary artery pressure. In addition, EETs are protective in endothelium, including inhibiting inflammation and adhesion of endothelial cells, attenuating platelet aggregation, promoting fibrinolysis and revascularization. EETs can also prevent aortic remodeling, including attenuating atherosclerosis, adventitial remodeling, and aortic calcification. Therefore, it is clinically important to study the physiological and pathophysiological effects of EETs in the cardiovascular system to further elucidate the mechanisms, as well as provide new strategy for the prevention and treatment of cardiovascular diseases. This review summarizes the endogenous cardioprotective effects and mechanisms of EETs in order to provide a new insight for research in this field.

Key words: arachidonic acid; CYP450 epoxygenase; epoxyeicosatrienoic acids; cardiac protection; vascular homeostasis regulation; molecular mechanism

多不饱和脂肪酸 (polyunsaturated fatty acids, PUFA) 在心脏重构中的作用是近年来的一个研究热点, 花生四烯酸 (arachidonic acids, AA) 是一种 ω -6 多不饱和脂肪酸, 是生物体内最为丰富的物质之一。以前的大量研究已经证明, AA 经环氧化酶 (cyclooxygenases, COX) 和脂氧酶 (lipoxygenases, LOX) 代谢分别生成前列腺素和白三烯等物质^[1]。国内外学者证明这两个代谢途径发挥极其重要的生理和病理生理作用^[2, 3], 同时也形成了多种疾病干预的靶点和治疗药物, 比如阿司匹林片、前列腺素和白三烯受体拮抗剂等^[4, 5]。约 30 年前, 研究发现 AA 还可以经过第三条代谢途径, 即细胞色素 P450 表氧化酶 (cytochrome P450 epoxygenase, CYP450) 代谢产生 4 种环氧二十碳三烯酸 (epoxyeicosatrienoic acids, EETs), 分别为 5,6-EET、8,9-EET、11,12-EET 和 14,15-EET。

经过 20 余年的研究已经证明, EETs 具有广泛的生物学效应, 特别是在心血管系统有极其重要的生理和病理生理作用, 产生明显的保护作用, 是重要的内源性心血管保护因素。EETs 不仅显著抑制不同病理模型下的心肌肥厚和纤维化, 减轻炎症性和毒性心肌损伤, 还明显减轻上述因素所导致的血流动力学紊乱和心功能损害。早在上世纪 80 年代, EETs 就被发现可以发挥与腺苷类似的血管舒张作用、降血压和肺动脉高压及抗动脉粥样硬化作用。EETs 还能维持血管稳态, 包括抑制内皮的炎症反应和黏附作用, 抑制血小板聚集, 抑制主动脉重构, 促进血管新生等。本文将主要阐述 AA 经 CYP450 代谢通路产生的内源性活性小分子 EETs 在心血管系统的保护作用及最新研究进展, 希望能对心血管疾病的治疗提供新思路。

1 EETs的产生与代谢

AA 是细胞膜的主要成分, 主要以酯化的形式储存于细胞膜磷脂的甘油第二位碳上。在外界各种

刺激物和 Ca^{2+} 的协同作用下, 磷脂酶 A2 (phospholipase A2, PLA2) 激活, 从而水解磷脂释放出游离的 AA^[6]。游离的 AA 一方面通过 CYP450 代谢可产生 EETs, EETs 包括四种异构体, 分别为 5,6-EET、8,9-EET、11,12-EET 和 14,15-EET^[7] (图 1); 另一方面, 在 ω P450-羟化酶作用下可生成羟基二十碳四烯酸 (hydroxyeicosatetraenoic acids, HETEs), 所有这些 AA 产物都保留了 20 个 AA 碳的骨架链。CYP

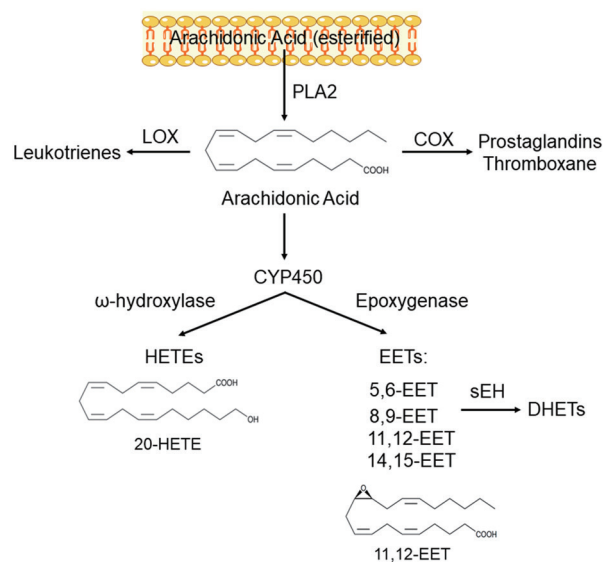


图 1. 花生四烯酸代谢示意图

Fig 1. Schematic figure of arachidonic acid metabolism. Arachidonic acid is metabolized by cyclooxygenases (COX) and lipoxygenases (LOX) to produce prostaglandins and leukotrienes, respectively. Thirty years ago, scientists found that arachidonic acid can also be metabolized by CYP450 epoxygenases (including the 2J and 2C families) to four regioisomers of epoxyeicosatrienoic acids (EETs), 5,6-EET, 8,9-EET, 11,12-EET and 14,15-EET, respectively; the EETs are hydrolyzed by the soluble epoxide hydrolase (sEH) to dihydroxyeicosatrienoic acids (DHETs) with very low biological activity. 20-HETE: 20-hydroxyeicosatetraenoic acid.

基因编码一个超家族的混合功能单加氧酶, 其中包括 6 000 多种酶, 在 CYP450 超家族中, CYP2J 和 CYP2C 是代谢 AA 生成 EETs 的主要表氧化酶, 在人体组织中主要为 2C8、2C9 和 2J2, CYP2J 和 CYP2C 主要表达于上皮细胞、内皮细胞、平滑肌细胞、心肌细胞、自主神经节细胞和胰岛细胞中^[8]。具体来说, CYP2C8 主要表达于内皮细胞, CYP2C9 主要表达于肾脏细胞, CYP2J2 主要表达于内皮细胞和心肌细胞。大鼠中主要是 2C11 和 2J3, 小鼠体内则主要有 2C29、2C38、2C39、2C40、2J5 和 2J6^[8]。

EETs 极不稳定, 经可溶性环氧化物水解酶 (soluble epoxide hydrolase, sEH) 水解成为生物学活性极低的二羟基二十碳三烯酸 (dihydroxyeicosatrienoic acids, DHETs) (图 1)。sEH 因其主要位于细胞的可溶性成分如细胞质和过氧化酶体中而得名, 普遍存在于生物体内, 在肾脏、肝脏和血管中活性较高, 且多与 CYP2C9 共同分布^[9]。sEH 在人类体内由 *Ephx2* 基因编码, 位于第 8 号染色体 8p21-p12 区域, 包含 19 个外显子, 全长 45 kb。它由两个富含不同羟脯氨酸的多肽结构域组成, 每个亚基都含有催化活性的羧基和氨基末端, 氨基端可稳定二聚体结构, 羧基末端区域含有一个水解酶的典型折叠结构, 可催化 EETs 结合一分子水降解为 DHETs。

DHETs 通常被认为是 EETs 的无活性代谢产物^[10, 11]。大量研究表明, DHETs 的生物学活性相比于 EETs 而言极其微弱, DHETs 的这些作用包括舒张肾小球入球小动脉^[12]、抑制肺动脉血管平滑肌细胞的环氧酶活性^[13]、抑制肺动脉血管平滑肌细胞钙摄取^[14]、抑制大鼠心肌钠离子通道^[15]、激活心肌 ATP 敏感的钾离子通道^[16]、刺激 ADP 核糖基化和舒张牛冠状动脉^[17]。另外, 我们课题组和国内外的研究都发现 EETs 的心肌保护作用可以被其阻断剂 EEZE 所阻断^[18, 19]。因此, 在大多数情况下, EETs 主要是通过其本身而非代谢产物 DHETs 产生生物学作用。抑制 sEH 可稳定体内 EETs 浓度, 发挥其保护作用^[20]。利用 sEH 抑制剂可增加内源性 EETs 水平, 从而产生心血管保护作用, 并且有望成为新的治疗靶点^[21]。

2 EETs与心脏重构

心脏重构是由心脏超负荷或者损伤引起的病理状态, 表现为心脏大小、形态和功能的变化, 是导致心力衰竭、心源性休克、心脏性猝死的重要原因。

因此, 逆转并且抑制心脏重构具有十分重要的临床意义。多种病因通过不同的病理生理机制导致心脏重构, EETs 可通过调节多靶点信号网络调控心脏重构的不同病理生理机制, 从而改善心脏重构和心功能受损。以下将分别介绍 EETs 改善不同病理模型导致心脏重构的作用机制。

2.1 EETs改善血管紧张素II (angiotensin II, AngII) 诱导的心脏重构

神经内分泌调节机制的激活是心脏重构发生的重要病理生理机制之一, 尤其是肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统的激活。AngII 诱导的小鼠心脏重构可以模拟肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统激活的心脏重构状态, 在这个模型中, 我们课题组发现心肌细胞中特异性过表达 CYP2J2 能显著抑制 AngII 诱导的小鼠心肌纤维化、心肌肥厚、心功能不全和重构相关蛋白的表达^[18]。在原代大鼠心肌细胞和 H9c2 心肌细胞系中, 通过外源性添加 EETs (尤其是 11,12-EET) 的干预能明显抑制心肌细胞的肥大和重构相关蛋白的表达, 我们进一步发现这些效应是通过激活 PPAR- γ 进而抑制氧化应激介导的 NF- κ B p65 入核而实现的^[18] (图 2)。此外, EETs 还可以促进 AMPK α 2 β 2 γ 1 亚型与 p-Akt1 蛋白激酶结构域结合, 诱导 p-Akt1 蛋白入核, 增加心房钠尿肽 (atrial natriuretic peptide, ANP) 核转录和蛋白水平的表达, 从而发挥抗 AngII 诱导的心脏重构作用^[22]。除了直接作用于心肌细胞外, EETs 还能调节心脏中不同类型细胞之间的对话。例如心肌细胞与心肌成纤维细胞共培养模型表明 EETs 抑制心肌细胞促纤维化因子的分泌, 进而抑制成纤维细胞的转分化和纤维化相关通路的激活^[18] (图 2)。而心肌细胞与巨噬细胞共培养模型结果表明 EETs 可以通过阻断炎症从心肌细胞向巨噬细胞的传递从而发挥抗纤维化作用^[23]。由于 EETs 同时具有自分泌和旁分泌的作用^[24], 心肌细胞特异性过表达 CYP2J2 可以增加心肌组织中 EETs 的含量^[18], 从而可能直接作用于成纤维细胞。后续的研究利用 EETs 干预原代大鼠心肌成纤维细胞, 发现 EETs 可以抑制 AngII 诱导的成纤维细胞纤维化反应, 包括抑制成纤维细胞的增殖、迁移、转分化和分泌胶原。其抗纤维化作用是通过激活 NO/cGMP 从而抑制 G α _{12/13} 以及其下游 RhoA/ROCK 通路实现的^[25] (图 2)。

使用化学药物抑制 sEH 或者 sEH 基因敲除均可显著增加 EETs 水平, 从而发挥心血管保护作用。

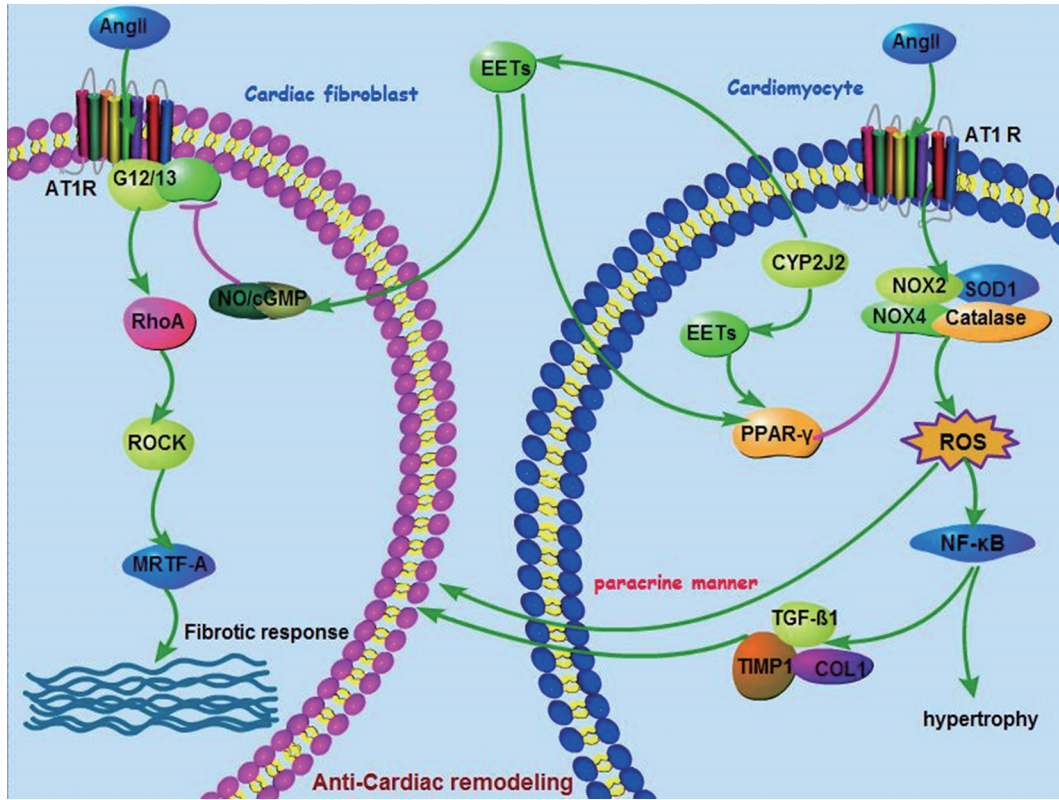


图 2. CYP2J2-EETs改善AngII诱导心脏重构的分子机制

Fig. 2. Schematic of mechanisms on CYP2J2 and EETs mediated signaling in response to AngII-induced cardiac remodeling. Cardiomyocyte-specific expression of CYP2J2 or EETs treatment attenuates oxidative stress-mediated NF- κ B p65 nuclear translocation by regulating oxidative stress related protein expression via PPAR- γ activation. This reduces cardiomyocyte hypertrophy, oxidative stress, and expression of collagen I, TIMP1 and TGF- β 1. Therefore, the release of cardiomyocytes paracrine factors (H_2O_2 , TIMP1 and TGF- β 1) is reduced. Subsequently, cardiac fibroblasts activation and cardiac fibroblast TGF- β 1-smad signaling are attenuated, leading to a protective effect against AngII-induced cardiac fibrosis. In addition, EETs are paracrine factors which can act on cardiac fibroblasts directly. EETs inhibit cardiac fibrosis by inhibiting fibrotic response of cardiac fibroblasts, including inhibition of cardiac fibroblast activation, migration, proliferation, and collagen secretion. Mechanistically, EETs reduce $G\alpha_{12/13}$ and subsequently inhibit RhoA/ROCK activation by stimulating the NO/cGMP signaling pathway.

朱毅教授课题组利用基因敲除技术和药理学方法抑制 sEH, 发现其能显著地调控 AngII 诱导的心脏重构。AngII 通过激活反应蛋白 -1, 显著上调血管内皮细胞及心肌细胞中 sEH 表达进而降低 EETs 的浓度, 导致心肌肥厚, 而 sEH 抑制剂 TUPS 的应用可以明显阻断上述效应^[26]。后续的研究进一步比较了敲除 *Ephx2* 基因和 sEH 抑制剂 TUPS 在 AngII 心脏重构方面的作用, 结果显示 *Ephx2* 基因敲除和 sEH 抑制剂都能显著抑制 AngII 诱导的心肌肥厚。有趣的是, 除了抑制心肌肥厚, sEH 抑制剂还能显著抑制 AngII 诱导的心肌炎症、纤维化和心功能不全, 然而 *Ephx2* 基因敲除却不能发挥上述保护作用, 反而还加重了上述反应。可能的原因是 *Ephx2* 基因敲

除虽然可以增加 EETs 含量, 但是也使 AA 的代谢通路发生了转变, 更倾向于增加血浆中 HETEs 的含量, 如血浆中 9-HETE 的浓度为对照组的 2.1 倍, 11-HETE 为 1.7 倍, 15-HETE 为 2.0 倍, 19-HETE 为 2.0 倍, 这些物质的产生反而增加了心血管不良反应, 其作用超过了 EETs 的保护作用^[27]。这提示通过药理学方法抑制 sEH 可能比特异性敲除 *Ephx2* 基因具有更大的治疗价值。

2.2 EETs改善主动脉结扎(transverse aorta constriction, TAC)诱导的心脏重构

压力超负荷通过直接增加心脏后负荷、间接激活神经体液调节机制以及相关的信号网络导致心脏重构, TAC 可模拟上述病理生理过程。在 TAC 诱

导的心肌肥厚模型中，腺相关病毒介导的 CYP2J2 高表达显著抑制心肌肥厚和心功能损害，这一作用与 CYP2J2 在 AngII 诱导的心肌肥厚模型中作用一致。心肌细胞特异性表达 CYP2J2 不仅能显著抑制 TAC 诱导的心肌肥厚，还能明显缓解 TAC 诱导的心电重构，包括抑制室性心动过速的发生，延长心室不应期和抑制 TAC 导致的 QRS 时限延长^[28]。与 CYP2J2 高表达的作用类似，sEH 抑制剂 AUDA 可预防 TAC 诱导的小鼠心肌肥厚和心功能不全，有趣的是，AUDA 还能逆转上述现象^[29]。这提示通过使用 sEH 抑制剂来增加 EETs 可能成为预防和治疗压力超负荷心脏重构的靶点；进一步，提高体内 EETs 的水平可能用于治疗高血压、主动脉缩窄等压力负荷增加所导致的心脏重构。

2.3 EETs改善异丙肾上腺素(isoprenaline, ISO)诱导的心脏重构

交感神经系统的过度激活将分泌大量儿茶酚胺类物质，这些物质可能通过调控血流动力学和直接的心脏作用导致心脏重构。ISO 模型很好地模拟了上述病理生理过程。通过使用腺相关病毒介导 CYP2J2 高表达可提高小鼠体内 EETs 水平，进而显著改善 ISO 诱导的心肌肥厚和心力衰竭，其机制主要是 EETs 通过调节钙稳态和 SERCA2 的表达与活性，进而抑制内质网应激从而改善心肌肥厚与功能^[30]。与此类似的是，国外的一项研究表明注射 ISO 可明显增加大鼠心脏重量和促进心肌细胞肥大，而 *Ephx2* 基因在该肥厚心肌中表达增高，提示 *Ephx2* 基因表达增高可能参与调控 ISO 诱导的心肌细胞肥大^[31]。后续的研究利用 sEH 抑制剂 TUPS 干预心肌细胞，发现 TUPS 能显著抑制 ISO 诱导的 H9c2 心肌细胞肥大^[32]。以上研究表明，无论是直接高表达 CYP2J2，还是抑制 sEH 来增加 EETs 含量，在交感神经系统的过度激活所致的心肌肥厚模型中均能起到较好的抗心脏重塑作用。

2.4 EETs与冠心病及心肌梗死所致的心脏重构

近年来，随着生活水平的提高，冠状动脉粥样硬化性心脏病的发病率逐年攀升，该病也是导致心肌缺血和心脏重构最常见的原因。早年在冠心病人群中的研究发现，CYP2J2 G-50T 突变是冠心病的一个独立危险因素，此突变导致转录因子 Sp1 与 CYP2J2 启动子区的结合活性降低了 48.1%，对应患者的血浆 EETs 浓度也明显低于正常组^[33]。后续的研究进一步阐明了血浆中游离 EETs 浓度与冠心

病程度的关系，发现冠心病严重程度与血浆 EETs 水平和 EETs 合成相关标记物水平呈明显的负相关性，这种相关性是所有类花生酸代谢通路中最强的，且独立于临床和人口学特征。这些结果提示阻塞性冠心病与 EETs 低水平相关，干预其代谢通路进而提高 EETs 水平将成为治疗阻塞性冠心病的一个新思路^[34]。

心肌梗死是冠心病中最为凶险的一种类型，心肌梗死后往往伴随心脏的非适应性重构，是缺血性心肌病和心衰的主要原因。我们课题组利用冠状动脉结扎技术诱导大鼠心肌梗死，同时利用转基因技术使内皮细胞高表达 CYP2J2，结果表明心肌梗死后的非适应性心脏重构被显著抑制，包括心肌肥厚、心肌纤维化和心功能损害，作用机制是 EET 通过 *Jagged1/Notch1* 促进血管新生进而改善心肌缺血^[35]，这与早期的体外研究结果相吻合，研究表明 11,12-EET 和其他 EETs 在缺氧和常氧条件下可诱导内皮细胞导管形成，并显著增加血管内皮生长因子的表达^[36]。此外，在大鼠、小鼠和犬模型中的研究结果提供了一致的证据，表明激活 K_{ATP} 通道和磷脂酰肌醇-3 激酶 (PI3K) 信号参与 EETs 相关的缺血性心肌病保护作用^[37,38]。最近的研究表明，在心肌梗死模型中，CYP2J2 转基因小鼠的心脏重构程度明显轻于野生型小鼠，主要表现为更高的射血分数，更小的梗死面积，更低的活性氧水平，更轻的纤维化、凋亡和肺水肿；这些保护效应与总的心脏顺式 -EETs 水平和红细胞膜顺式 -EETs 水平呈正相关。这表明红细胞的顺式 -EETs 可能成为心血管事件的预测因子。各亚型的 EETs 对于心肌梗死的作用表现出了相同的趋势，但是每种亚型的 EETs 变化幅度却不尽相同，因此需要单独测量^[39]。另外，sEH 抑制剂 TPPU 也可显著抑制心肌梗死后心肌纤维化，明显改善心脏功能。利用流式细胞术发现 TPPU 能明显降低心脏成纤维细胞的比例和增殖能力，减少成纤维细胞从骨髓向心脏的迁移，机制研究发现 TPPU 系统性地抑制炎症因子和趋化因子的分泌，抑制成纤维细胞群 ERK1/2 和 MAPK 信号网络^[40]。这些结果提示干预 AA-CYP450-EETs 系统将有望为缺血性心肌病的治疗提供潜在的药物分子。

2.5 EETs与糖尿病心肌病

糖尿病心肌病是糖尿病主要的并发症之一，是继发于糖尿病的一组特异性心肌病变^[41]。研究发现通过尾静脉注射 CYP2J3 质粒能显著增加小鼠心、

肝、肾、骨骼肌、主动脉等组织 CYP2J3 蛋白的表达, CYP2J3 蛋白的高表达可逆转 db/db 2 型糖尿病小鼠和果糖喂养大鼠中的胰岛素抵抗。此外, db/db 小鼠和果糖喂养大鼠的肝及骨骼肌胰岛素受体底物 1 (insulin receptor substrate 1, IRS-1) 水平及活性均下降, 内皮型一氧化氮合酶 (endothelial NO synthase, eNOS) 的表达及活性下降; 同时伴随 PI3K、p-AKT、MAPK、AMPK 等信号通路改变, 而 CYP2J3 高表达可逆转上述效应, 表明 CYP2J3/EETs 可能通过调控 eNOS、IR/IRS-1 和 PI3K/AKT 从而改善糖尿病胰岛素抵抗^[42]。我们课题组进一步研究发现心肌特异性表达 CYP2J2 显著改善糖尿病心肌病, 这一作用与改善胰岛素抵抗、改善葡萄糖摄取、逆转心肌肥厚相关, 分子机制主要包括上调 PPAR- γ 的受体水平, 激活胰岛素受体和 AMPK 通路, 抑制 NF-AT 信号通路以及增加 ANP 的产生^[43]。近年来的研究表明巨噬细胞极化参与调控胰岛素抵抗, 我们课题组的研究证实 CYP2J2-EETs-sEH 系统通过调节 cAMP-EPAC 信号通路, 进而抑制巨噬细胞的极化, 从而改善胰岛素抵抗和糖尿病心肌病^[44]。此外, 肝脏的炎症信号亦参与了糖尿病的发生, CYP2J2 还通过 PPAR- γ 抑制肝脏的炎症, 从而改善代谢, 维持血糖稳态^[38], 因此 EETs 改善糖尿病心肌病也可能通过阻断肝脏炎症信号而实现。最近的研究还表明 EETs 通过抑制 NF- κ B 介导的肾小管内皮细胞钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (sodium-glucose co-transporter 2, SGLT2) 的转录而维持血糖稳态^[45], 这为胰岛素抵抗和糖尿病的治疗提供了独特的视角。

蛋白质组学分析显示, 在 5 周龄 1 型糖尿病心肌病 Akita 小鼠模型中, 心脏 sEH 的表达水平显著升高, 提示 sEH 可能是 1 型糖尿病发病的关键因素^[46]。进一步的研究表明 sEH 基因敲除可以激活 AMPK 信号通路, 同时抑制细胞凋亡, 进而促进高糖诱导的胰岛素分泌^[47, 48]。在唑霉素诱导的胰岛素抵抗模型中, t-AUCB 能够显著抑制 sEH 活性, 从而保护胰岛 β 细胞和调节血糖稳态^[47]。类似的, Roche 等人研究发现在高脂喂养的 FVB 小鼠中, sEH 阻断剂 t-AUCB 不仅能显著改善心肌肥厚、纤维化和炎症, 还能明显改善心脏功能, 这些结果提示阻断 sEH 能够显著改善肥胖和胰岛素抵抗小鼠的心脏重构与心功能不全^[49]。

综上所述, 心肌重构具有多种病因和病理生理机制。因此, 作用于多种病因和病理生理机制的抗

心脏重构药物具有临床实际应用价值和普适性。EETs 可通过调节多靶点信号网络抑制不同病理模型下的心脏重构和心功能受损。因此干预 AA-CYP450-EETs 这一途径将有望开发出治疗心脏重构的有效药物分子。

3 EETs与心肌损伤

3.1 EETs与缺血再灌注损伤

阻塞性冠心病可以导致心肌缺血, 最终引起心肌组织损伤与坏死。在缺血性疾病抢救和治疗过程中, 医学科学家们发现, 不仅缺血本身可以导致心肌组织损伤, 在恢复血液供应后, 这部分重新获得血液供应的组织会发生损伤, 称之为“心肌缺血再灌注损伤”, 这部分损伤与活性氧的产生、炎症细胞的聚集、内质网应激和缺血后毛细血管无复流的发生相关^[50]。研究表明 EETs 具有改善心肌缺血再灌注损伤的作用。在离体的豚鼠心肌缺血再灌注模型中, 11,12-EET 加入灌流液达 1 μ mol/L 时, 心功能提高 1.3 倍, 加入浓度达 5 μ mol/L 时, 心功能提高了 1.6 倍。Seubert 等人研究发现, 心脏过表达人 CYP2J2 通过 p42/p44 MAPK 激酶和 $\text{mitoK}_{\text{ATP}}$ 促进缺血再灌注后心功能的恢复^[51]。研究表明 EETs 通过抗凋亡与抗炎等作用机制减轻组织器官的缺血再灌注损伤, 其中线粒体途径在这些机制中起着至关重要的作用^[24], 其作用机制主要包括限制线粒体通透性转换孔开放^[52], 激活线粒体 K^+ 通道^[51]; 维持线粒体结构的完整性^[53]和减少线粒体促凋亡蛋白的激活^[53]。此外, EETs 的抗缺血再灌注作用还有可能通过对氧自由基生成、白细胞激活、NO、钙超载、MAPK 等多靶点影响而实现^[24, 53]。

3.2 EETs与炎症性心肌损伤

免疫介导的心肌组织炎症性损伤是炎症性心肌疾病的关键病理生理机制之一^[54, 55]。最近的研究表明炎症可以抑制 CYP450 表达, 促进 sEH 表达, 导致 EETs 水平降低, 而低水平 EETs 无法抑制炎症反应, 进一步通过下调 CYP450 和上调 sEH 降低 EETs 水平, 形成恶性循环^[7, 56]。有趣的是, 我们课题组研究显示, CYP2J2 的过表达或者 EETs 直接作用可显著抑制 TNF- α 诱导的心肌细胞凋亡, 其可能的机制是 EETs 抑制了 TNF- α 诱导的 I κ B- α 与 PPAR- γ 表达下调^[57], 同时 EETs 还能显著改善脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 诱导的心肌损伤、心功能不全, 促进 M1 型巨噬细胞向 M2 型转化, 其具体

分子机制为 EETs 通过 PPAR 与 HO-1 信号通路抑制 NF- κ B 的活性^[58]。此外, 我们课题组发现糖皮质激素改善病毒性心肌炎, 显著改善血流动力学紊乱和心功能损害, 其保护效应与心脏 EETs 水平升高显著相关^[59]。最近的研究还发现 EETs 明显抑制 LPS 诱导的急性肺损伤, 其作用机制是 EETs 通过抑制钙超载和活性氧的产生进而抑制 NLRP3 炎症小体激活, 从而抑制 LPS 诱导的急性肺损伤^[60]。这些研究说明 EETs 作为一种强效的抗炎因子, 在炎症性心肌疾病中发挥了非常重要的生理和病理生理作用, 极有可能成为炎症性心肌疾病的治疗靶点。

3.3 EETs与心肌毒性损伤

随着肿瘤发病率的逐年攀升, 化疗药物所导致的心肌损伤和心功能不全逐渐成为影响相关人群生活质量的重要因素。阿霉素是一种常见的化疗药物, 它可以改变 AA 的代谢, 最终导致 EETs 的含量在肾脏中显著升高^[61]。大剂量阿霉素喂养小鼠 3 天后, 心肌细胞出现明显的损伤和凋亡, 心肌损伤标记物 CK 和 cTnI 明显上升, 压力应激蛋白表达明显增加。长期低剂量的阿霉素喂养小鼠可导致小鼠心脏功能受损。CYP2J2 心肌高表达可以显著改善阿霉素在心肌中的代谢, 同时明显抑制阿霉素诱导的上述毒性损伤作用。CYP2J2 的这些保护效应可能与增加 EETs 水平, 进而抑制线粒体的损伤相关^[62]。酒精性心肌病是指长期大量摄入酒精引起的心肌病变。在小鼠酒精性心肌病模型中, 重组腺相关病毒介导的 CYP2J2 高表达显著抑制慢性酒精摄入导致的心脏扩张和心脏收缩功能障碍, 相关的机制是 EETs 通过 AMPK/mTOR 信号通路调节自噬与凋亡, 从而改善酒精性心肌病^[63]。最近的研究还发现, sEH 基因敲除抑制心肌脂质沉积, 其保护机制是 sEH 敲除可以增加 EETs 水平, 激活 AMPK-mTORC 信号通路从而调节自噬, 最终发挥抑制心肌脂质毒性作用。这一发现为脂毒性心肌病的预防和治疗提供了新的思路^[64]。有研究利用蛋白组学技术发现 CYP2J2 在心肌病患者心脏组织中表达降低, 进一步沉默 CYP2J2 基因可导致心肌细胞基因表达的一系列改变, 包括离子通道、细胞外基质和代谢相关基因^[65]。这些结果提示 CYP2J2 基因在维持心肌细胞稳态方面发挥了极其重要的作用。

这些结果充分表明 CYP2J2 及其代谢产物 EETs 在多种途径导致的心肌损伤病理生理过程中发挥了重要的作用, 提示 EETs 极有可能成为防治心肌损

伤的干预靶点。

4 EETs的血管保护作用

4.1 EETs与高血压

高血压是导致心脑血管疾病的重要危险因素^[66,67], 控制高血压是降低心脑血管疾病死亡的重要措施之一, 其中血管张力的调节是控制高血压的一个重要的治疗方法。早在上世纪 80 年代, 科研人员首次发现 EETs 可以调节血管张力, 他们发现单次给予 14,15-EET、11,12-EET 或者 8,9-EET 可以增加大鼠肠道微循环血流, 其效果与腺苷类似^[68]。后续的研究在冠状动脉、肾脏和中枢神经系统血管中也观察到 EETs 的血管舒张作用^[69]。EETs 的这种血管舒张作用在牛、犬、鼠和兔中也被证实^[8,70]。更为重要的是, EETs 作为一种内皮来源的超极化因子, 还可以显著扩张人的胸廓内动脉, 其血管舒张作用完全不同于 NO 和前列环素 I₂ (prostaglandin I₂, PGI₂), 它是在物理或药物刺激下, 由内皮合成并且释放, 然后扩散至平滑肌细胞膜, 导致血管平滑肌的超极化作用和血管的舒张^[69]。EETs 对于维持水电解质平衡至关重要, 在高盐饮食状态下, 若抑制 EETs 的产生, 将导致盐敏感性高血压^[71]。此外, EETs 可以激活 Ca²⁺ 依赖性 K⁺ 通道^[69], 通过激活 PKA 通路舒张入球小动脉^[12]。进一步的研究证明 EETs 通过 cAMP/PKA 信号调节 Ca²⁺ 依赖性 K⁺ 通道和 Ca²⁺ 内流介导的瞬时受体电位 (transient receptor potential, TRP) 通道激活^[8]。除了作用于平滑肌细胞外, EETs 还能作用于内皮细胞, 我们课题组的研究证明 CYP450 过表达和 EETs 外源性干预可以增加 eNOS 的活性和表达, 进而提高内皮中 NO 的浓度, 从而发挥血管舒张作用^[72,73]。其可能的机制是 EETs 激活了 PI3K/Akt、MAPK 与 PKC 信号通路^[72,74]。有研究表明高盐促进肾皮质 CYP2C11 的表达, 明显增加肾脏微血管 CYP2C11 和 CYP2C23 表达, 然而 AngII 干预抑制高盐饮食诱导的 CYP2C11 上调, 也显著下调肾脏微血管 CYP2C11、CYP2C23 和 CYP2J 的表达, 这些结果说明 AngII 导致的血压升高可能与抑制 CYP2C 和 2J 的表达相关^[75]。类似的, 在自发性高血压大鼠动物模型中, CYP450 高表达显著降低大鼠血压, 同时提高了大鼠的心功能, 进一步研究发现 EETs 通过上调 ANP 的表达进而激活表皮生长因子受体信号通路, 从而发挥降压作用^[76]。最近的临床研究表明, 持续地暴露于高水平的醛固酮

将降低 EETs 水平^[77]。综上所述, 临床研究和动物实验均证明 EETs 在调节血管舒张方面具有显著作用, 可能成为的新干预靶点。

4.2 EETs与肺动脉高压

肺动脉高压的主要特征是肺动脉阻力进行性升高, 最终导致患者因右心衰竭死亡。肺动脉高压的病因复杂、诊断治疗棘手, 目前尚无特异的治疗方法。我们课题组的研究表明 EETs 参与调控肺动脉高压。在野百合碱诱导的肺动脉高压大鼠模型中, 将 CYP2J2 基因注射入大鼠尾静脉, 结果发现 CYP2J2 注射显著降低了肺动脉压力, 并且提高了右心室的功能^[78], 这些效应与 CYP2J2 增加肺 eNOS 表达及其活性、抑制肺部炎症、TGF- β /II 型骨形态发生蛋白受体 (BMPRII)-Smads 信号等有关。还有一些研究显示, 低氧能上调 CYP2C9 的表达, 增加 EETs 的产生, 将腺相关病毒介导的 CYP2C9 基因注射进入大鼠静脉中, 能显著增加肺动脉压力和肺血管阻力, 而 CYP450 的抑制剂却能明显减轻肺动脉压力, 这些结果提示 AA-CYP450-EETs 代谢通路可能成为肺动脉高压的潜在治疗靶点^[79]。另一些研究表明, sEH 抑制剂的干预加重低氧诱导的小鼠肺动脉收缩和重构, 这表明肺动脉高压与肺血管的重构和 EETs 水平的增加相关。在 *Ephx2* 基因的敲除小鼠中也观察到了类似的现象^[80]。这些研究结果与我们课题组的研究结果不同, 可能是由于诱导肺动脉高压模型存在差异, 从而导致不同信号通路的激活, 因此针对 CYP450-EETs 通路在肺动脉高压中的病理生理作用还需要进一步的探索。

4.3 EETs的内皮保护作用

EET 具有显著的内皮保护效应, Node 等人首次发现外源性 11,12-EET 干预人脐静脉内皮细胞显著抑制 TNF- α 诱导的细胞黏附作用, 主要表现为抑制 ICAM-1、E-Selectin 与 VCAM-1 的表达。在四种 EETs 异构体中, 11,12-EET 的抑制效应最强。利用 CYP2J2 转染内皮细胞也得到了类似的结果^[81]。在机制方面, 11,12-EET 能显著抑制 I κ B 激酶 (I κ B kinase, IKK) 的活性、I κ B- α 的降解以及后续的 RelA 转位入核内, 这些结果提示 11,12-EET 通过抑制 NF- κ B 的活化进而抑制 TNF- α 诱导的内皮细胞炎症与白细胞的黏附^[81]。除了抑制血管炎症, 血管内层流通过激活 EETs 介导的 PPAR- γ 激活抑制血管壁的炎症^[82]。还有研究表明 LPS 通过调节 AA 的代谢诱导急性炎症反应, CYP450 通路 (CYP2C8 和 CYP2J2)

的激活显著抑制了内毒素 LPS 诱导的 NF- κ B 活化以及后续的细胞黏附分子与趋化因子的表达^[83]。EETs 除了具有上述的抗炎作用外, 还能调控血小板-纤溶系统, 早在上世纪 80 年代, 就有研究证明 EETs 可抑制环氧化酶和血小板聚集^[84]。后续的研究还证明 EETs 通过增加血管内皮细胞 t-PA 表达从而发挥纤溶活性, 这一效应是通过激活 G α 蛋白及其下游的 cAMP/PKA 信号通路实现的, 这提示可能存在一种 G 蛋白耦联受体介导了 EETs 的生物学效应^[85]。

4.4 EETs抑制主动脉重构

主动脉重构是指主动脉形态与结构的改变, 是导致高血压的重要原因。高血压又反过来通过增大周向应力等途径进一步加重主动脉重构, 导致血压不断升高, 最终引起心、脑、肾等器官并发症。因此积极寻找并探索主动脉重构的分子机制对于高血压及其并发症的预防和治疗具有重要意义。然而目前这一问题尚未完全阐明, 且临床上缺乏反映主动脉重构的生物学标记物和治疗靶点。在 AngII 诱导的腹主动脉瘤模型中, 我们课题组发现高表达 CYP2J2 显著抑制基质金属蛋白酶的表达和活性, 减少弹力纤维的降解, 进而抑制腹主动脉瘤的形成。在机制方面, 我们进一步证明 EETs 通过激活 PPAR- γ 进而改善 AngII 所诱导的炎症状态^[86]。类似的, sEH 抑制剂 AR9276 也可通过增加血浆 EETs 水平抑制腹主动脉瘤的形成和动脉粥样硬化的进展^[87]。我们课题组后续的研究工作证实不论是 CYP2J2 高表达, 还是化学药物抑制 sEH, 都可以通过抗炎作用抑制小鼠主动脉外膜的重构^[88]。在 sEH 敲除的小鼠模型中也观察到了类似的效应, 同时新生内膜的形成被显著抑制^[89]。最近的研究表明, 血管钙化, 尤其是主动脉钙化, 是冠心病的重要危险因素, 在按年龄、性别、血压配对的 69 例原发性醛固酮增多症患者和原发性高血压的患者中研究发现, 原发性醛固酮增多症患者腹主动脉钙化的发生率显著高于原发性高血压患者, 同时在原发性醛固酮增多症患者的血浆中可以观察到更高的 DHET 水平。此外血浆醛固酮水平与 DHET 呈正相关, 多元 logistic 回归分析显示 14,15-DHET 是原发性醛固酮增多症的一个独立危险因素, 尤其是在年轻的、BMI 指数正常的轻度高血压患者中, 而血浆 14,15-DHET 水平的升高表明 14,15-EET 因水解增加导致其水平降低, 因此, 14,15-EET 水平的降低与原发性醛固酮

增多症患者主动脉钙化的发生相关，尤其是对于低心血管危险因素的患者^[90]。这些研究结果表明 EETs 可能成为主动脉重构的生物学标记物，其高低可反映主动脉重构的严重程度。进一步利用药理学方法增加 EETs 的含量，可能成为治疗主动脉重构的新方法。

4.5 EETs促进血管新生

血管新生在器官发育和组织再生中发挥了极其重要的作用，我们课题组研究发现，重组腺相关病毒介导的 CYP450 (CYP2J2、CYP2C11、CYPF87V) 转染或者外源性 EETs 干预，明显促进牛主动脉内皮细胞的趋化、迁移和增殖，同时显著增加基质胶中毛细血管样结构的形成，CYP450 高表达同样能促进鸡胚尿囊绒毛膜血管生成和大鼠后肢缺血模型中的毛细血管新生，相关的机制主要是 EETs 产生增加，从而激活 MAPK、PI3K/Akt 与 eNOS 信号途径进而发挥促血管新生作用^[36]。EETs 通过激活 JNK/c-Jun 信号抑制肺动脉内皮细胞的凋亡，显著促进肺动脉内皮细胞的增殖与血管新生^[91]。VEGF 诱导血管新生，CYP2C44 与 EETs 在其中也发挥了极其重要的作用^[92]。同时，14,15-EET 又通过 Src 依赖的 STAT-3 信号通路促进 VEGF 的表达^[93]。还有研究表明 CYP2C9 及其来源的 EETs 在低氧诱导的血管新生中也发挥了重要作用，EETs 通过 PI3-K/Akt 激活 EphB4 进而介导低氧诱导的血管新生^[94]。最近的研究表明利用 CYP2C8 转基因或药理学方法显著增加内源性 EETs 水平，可以促进组织的再生，包括显著促进肝脏、肾脏和肺的再生，促进伤口愈合，促进角膜和视网膜的血管新生。利用外源性合成的 EETs 干预，也得到了类似的结果。然而，利用基因技术或者是药理学方法降低内源性 EETs 水平可抑制组织的再生。这些结果均表明 EETs 在组织和器官的再生中发挥了关键的调节作用^[95]，同时这一研究给我们启发，EETs 是否在某一特定的状态下促进心肌再生呢？这一问题值得我们进一步的思考和探索。

5 结语与展望

AA-CYP450-EETs-sEH 系统是脂质代谢领域的一个重要组成部分，具有极其重要的生理及病理生理作用。近年来，该领域关注的热点主要聚焦于心血管重构和代谢调节领域，研究发现 EETs 显著抑制心肌肥厚、心肌纤维化、心肌炎症、心肌损伤和

改善心脏功能；在血管张力和稳态的调节方面也发挥了重要的作用，包括降压、舒张冠状动脉、抑制内皮的炎症与损伤、抑制血小板聚集、促进纤溶、调节肺动脉压、促进血管与组织的新生、抑制主动脉的重构等(图3)；在代谢调节领域，EETs 可以改善胰岛素抵抗，防治糖尿病和糖尿病心肌病，改善脂毒性心肌病。这些重要的生理和病理生理调节作用提示 AA-CYP450-EETs 系统有望成为心血管和代谢疾病的治疗靶点，针对这些现象进行更深层次的机制探索，同时进行药物分子的研发，为心血管疾病的治疗提供新的治疗策略。目前针对这一系统的研究主要局限于动物，通常利用腺病毒导入 CYP450 基因，或者干预 sEH 使 EETs 水平升高，然后观察 EETs 水平增加是否在各种病理模型中发挥保护作用。然而，各种疾病状态下 AA-CYP450 代谢通路的变化却鲜有研究，特别是人类疾病模型。目前国内有丰富的病例资源，有大量潜在的人类生物样本，这使得这一关键科学问题的探索具有较大的可行性，包括 AA 代谢物的组学研究，AA 代谢通路的遗传学和蛋白质组学研究，这些研究将阐明 AA 代谢通路在疾病发病过程中的病理生理意义，不仅可为疾病的诊断提供生物学标记物，还可为疾病的治疗提供靶标。在作用机制方面，大部分的机制研究主要是基于文献的阅读，然后推导出假说，最后利用实验证明假说。这种研究模式在原始创新方面还有较大的提升空间，我们认为可以将生物信息学、化学信息学、蛋白质组学、基因芯片等技术相结合，探索 EETs 的直接作用机制，从而为药物的研发提供靶点，将具有较大的临床应用前景。

参考文献

- 1 Jenkins CM, Cedars A, Gross RW. Eicosanoid signalling pathways in the heart. *Cardiovasc Res* 2009; 82: 240-249.
- 2 Ma C, Li Y, Ma J, Liu Y, Li Q, Niu S, Shen Z, Zhang L, Pan Z, Zhu D. Key role of 15-lipoxygenase/15-hydroxyeicosatetraenoic acid in pulmonary vascular remodeling and vascular angiogenesis associated with hypoxic pulmonary hypertension. *Hypertension* 2011; 58: 679-688.
- 3 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, Yu Y. Activation of E-prostanoid 3 receptor in macrophages facilitates cardiac healing after myocardial infarction. *Nat Commun* 2017; 8: 14656.
- 4 Fitzgerald GA. Coxibs and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 1709-1711.

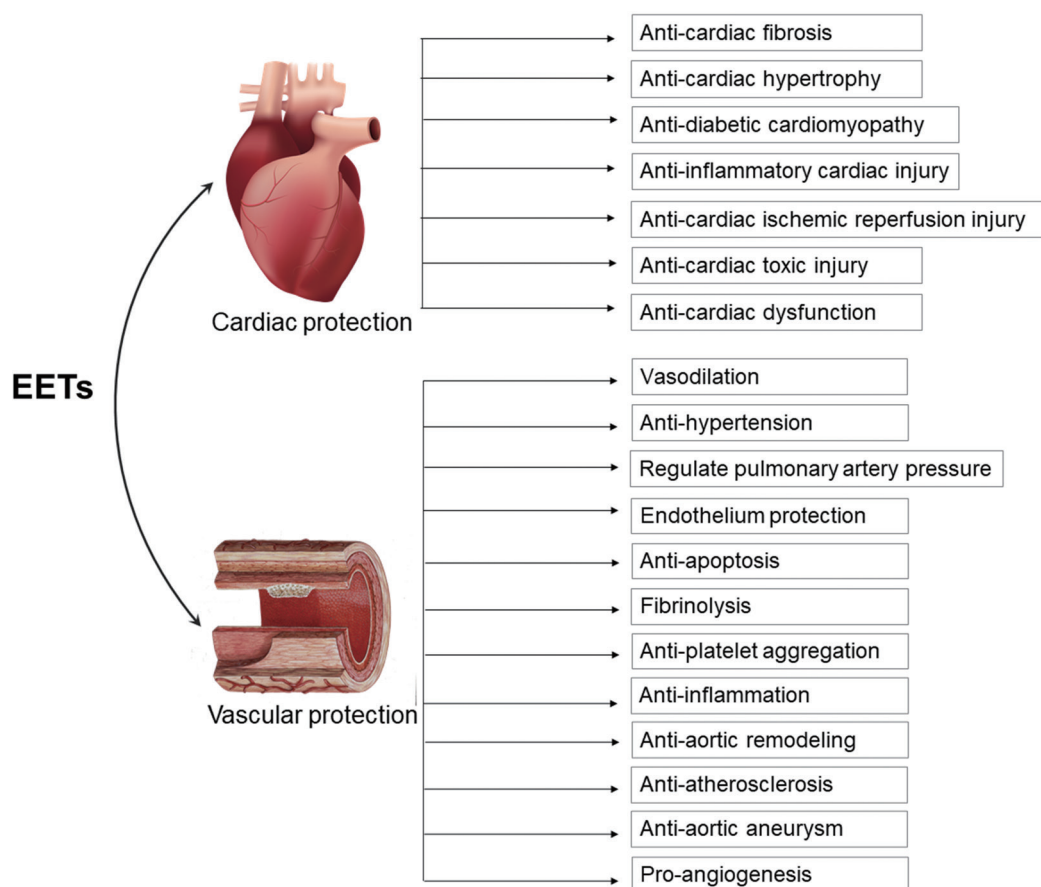


图 3. EETs的心血管保护作用

Fig. 3. Endogenous protective effects of EETs in cardiovascular system. EETs possess a spectrum of protective properties in cardiovascular system. EETs not only alleviate cardiac remodeling and injury in different pathological models, but also improve subsequent hemodynamic disturbances and cardiac dysfunction. EETs, as endothelial-derived hyperpolarizing factors, regulate vascular tone by activating various ion channels on endothelium and smooth muscle. These effects of EETs on regulating vascular tone include lowering blood pressure, improving coronary blood flow and regulating pulmonary artery pressure. In addition, EETs are protective in endothelium, including inhibiting inflammation and adhesion of endothelial cells, attenuating platelet aggregation and aortic remodeling, promoting fibrinolysis and revascularization.

- 5 Israel E, Reddel HK. Severe and difficult-to-treat asthma in adults. *N Engl J Med* 2017; 377: 965–976.
- 6 Xu X, Tu L, Feng W, Ma B, Li R, Zheng C, Li G, Wang DW. CYP2J3 gene delivery up-regulated adiponectin expression via reduced endoplasmic reticulum stress in adipocytes. *Endocrinology* 2013; 154: 1743–1753.
- 7 Imig JD. Prospective for cytochrome P450 epoxygenase cardiovascular and renal therapeutics. *Pharmacol Ther* 2018; 192: 1–19.
- 8 Imig JD. Epoxides and soluble epoxide hydrolase in cardiovascular physiology. *Physiol Rev* 2012; 92: 101–130.
- 9 Honetschlagerova Z, Sporkova A, Kopkan L, Huskova Z, Hwang SH, Hammock BD, Imig JD, Kramer HJ, Kujal P, Vernerova Z, Chabova VC, Tesar V, Cervenka L. Inhibition of soluble epoxide hydrolase improves the impaired pressure-natriuresis relationship and attenuates the development of hypertension and hypertension-associated end-organ damage in Cyp1a1-Ren-2 transgenic rats. *J Hypertens* 2011; 29: 1590–1601.
- 10 Wang B, Wu L, Chen J, Dong L, Chen C, Wen Z, Hu J, Fleming I, Wang DW. Metabolism pathways of arachidonic acids: mechanisms and potential therapeutic targets. *Signal Transduct Target Ther* 2021; 6: 94.
- 11 Imig JD. Epoxyeicosanoids in hypertension. *Physiol Res* 2019; 68: 695–704.
- 12 Imig JD, Navar LG, Roman RJ, Reddy KK, Falck JR. Actions of epoxygenase metabolites on the preglomerular vasculature. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 2364–2370.
- 13 Fang X, Moore SA, Stoll LL, Rich G, Kaduce TL, Weintraub NL, Spector AA. 14,15-Epoxyeicosatrienoic acid

- inhibits prostaglandin E2 production in vascular smooth muscle cells. *Am J Physiol* 1998; 275: H2113–H2121.
- 14 Fang X, Weintraub NL, Stoll LL, Spector AA. Epoxyeicosatrienoic acids increase intracellular calcium concentration in vascular smooth muscle cells. *Hypertension* 1999; 34: 1242–1246.
- 15 Lee HC, Lu T, Weintraub NL, VanRollins M, Spector AA, Shibata EF. Effects of epoxyeicosatrienoic acids on the cardiac sodium channels in isolated rat ventricular myocytes. *J Physiol* 1999; 519 Pt 1: 153–168.
- 16 Lu T, Hoshi T, Weintraub NL, Spector AA, Lee HC. Activation of ATP-sensitive K⁺ channels by epoxyeicosatrienoic acids in rat cardiac ventricular myocytes. *J Physiol* 2001; 537: 811–827.
- 17 Seki K, Hirai A, Noda M, Tamura Y, Kato I, Yoshida S. Epoxyeicosatrienoic acid stimulates ADP-ribosylation of a 52 kDa protein in rat liver cytosol. *Biochem J* 1992; 281(Pt 1): 185–190.
- 18 He Z, Zhang X, Chen C, Wen Z, Hoopes SL, Zeldin DC, Wang DW. Cardiomyocyte-specific expression of CYP2J2 prevents development of cardiac remodeling induced by angiotensin II. *Cardiovasc Res* 2015; 105: 304–317.
- 19 Gauthier KM, Deeter C, Krishna UM, Reddy YK, Bondlela M, Falck JR, Campbell WB. 14,15-Epoxyeicosa-5(Z)-enoic acid: a selective epoxyeicosatrienoic acid antagonist that inhibits endothelium-dependent hyperpolarization and relaxation in coronary arteries. *Circ Res* 2002; 90: 1028–1036.
- 20 Chaudhary KR, Abukhashim M, Hwang SH, Hammock BD, Seubert JM. Inhibition of soluble epoxide hydrolase by trans-4-[4-(3-adamantan-1-yl-ureido)-cyclohexyloxy]-benzoic acid is protective against ischemia-reperfusion injury. *J Cardiovasc Pharmacol* 2010; 55: 67–73.
- 21 Imig JD, Hammock BD. Soluble epoxide hydrolase as a therapeutic target for cardiovascular diseases. *Nat Rev Drug Discov* 2009; 8: 794–805.
- 22 Wang B, Zeng H, Wen Z, Chen C, Wang DW. CYP2J2 and its metabolites (epoxyeicosatrienoic acids) attenuate cardiac hypertrophy by activating AMPK α 2 and enhancing nuclear translocation of Akt1. *Aging Cell* 2016; 15: 940–952.
- 23 Yang L, Ni L, Duan Q, Wang X, Chen C, Chen S, Chaugai S, Zeldin DC, Tang JR, Wang DW. CYP epoxygenase 2J2 prevents cardiac fibrosis by suppression of transmission of pro-inflammation from cardiomyocytes to macrophages. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2015; 116–117: 64–75.
- 24 Spector AA, Fang X, Snyder GD, Weintraub NL. Epoxyeicosatrienoic acids (EETs): metabolism and biochemical function. *Prog Lipid Res* 2004; 43: 55–90.
- 25 He Z, Yang Y, Wen Z, Chen C, Xu X, Zhu Y, Wang Y, Wang DW. CYP2J2 metabolites, epoxyeicosatrienoic acids, attenuate Ang II-induced cardiac fibrotic response by targeting Gal α 12/13. *J Lipid Res* 2017; 58: 1338–1353.
- 26 Ai D, Pang W, Li N, Xu M, Jones PD, Yang J, Zhang Y, Chiamvimonvat N, Shyy JY, Hammock BD, Zhu Y. Soluble epoxide hydrolase plays an essential role in angiotensin II-induced cardiac hypertrophy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106: 564–569.
- 27 Li L, Li N, Pang W, Zhang X, Hammock BD, Ai D, Zhu Y. Opposite effects of gene deficiency and pharmacological inhibition of soluble epoxide hydrolase on cardiac fibrosis. *PLoS One* 2014; 9: e94092.
- 28 Westphal C, Spallek B, Konkel A, Marko L, Qadri F, DeGraff LM, Schubert C, Bradbury JA, Regitz-Zagrosek V, Falck JR, Zeldin DC, Muller DN, Schunck WH, Fischer R. CYP2J2 overexpression protects against arrhythmia susceptibility in cardiac hypertrophy. *PLoS One* 2013; 8: e73490.
- 29 Xu D, Li N, He Y, Timofeyev V, Lu L, Tsai HJ, Kim IH, Tuteja D, Mateo RK, Singapuri A, Davis BB, Low R, Hammock BD, Chiamvimonvat N. Prevention and reversal of cardiac hypertrophy by soluble epoxide hydrolase inhibitors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 18733–18738.
- 30 Wang X, Ni L, Yang L, Duan Q, Chen C, Edin ML, Zeldin DC, Wang DW. CYP2J2-derived epoxyeicosatrienoic acids suppress endoplasmic reticulum stress in heart failure. *Mol Pharmacol* 2014; 85: 105–115.
- 31 Zordoky BN, Aboutabl ME, El-Kadi AO. Modulation of cytochrome P450 gene expression and arachidonic acid metabolism during isoproterenol-induced cardiac hypertrophy in rats. *Drug Metab Dispos* 2008; 36: 2277–2286.
- 32 Althurwi HN, Tse MM, Abdelhamid G, Zordoky BN, Hammock BD, El-Kadi AO. Soluble epoxide hydrolase inhibitor, TUPS, protects against isoprenaline-induced cardiac hypertrophy. *Br J Pharmacol* 2013; 168: 1794–1807.
- 33 Spiecker M, Darius H, Hankeln T, Soufi M, Sattler AM, Schaefer JR, Node K, Borgel J, Mugge A, Lindpaintner K, Huesing A, Maisch B, Zeldin DC, Liao JK. Risk of coronary artery disease associated with polymorphism of the cytochrome P450 epoxygenase CYP2J2. *Circulation* 2004; 110: 2132–2136.
- 34 Oni-Orisan A, Edin ML, Lee JA, Wells MA, Christensen ES, Vendrov KC, Lih FB, Tomer KB, Bai X, Taylor JM, Stouffer GA, Zeldin DC, Lee CR. Cytochrome P450-derived epoxyeicosatrienoic acids and coronary artery disease in humans: a targeted metabolomics study. *J Lipid Res* 2016; 57: 109–119.
- 35 Zhao Q, Huang J, Wang D, Chen L, Sun D, Zhao C. Endothelium-specific CYP2J2 overexpression improves cardiac dysfunction by promoting angiogenesis via Jagged1/Notch1

- signaling. *J Mol Cell Cardiol* 2018; 123: 118–127.
- 36 Wang Y, Wei X, Xiao X, Hui R, Card JW, Carey MA, Wang DW, Zeldin DC. Arachidonic acid epoxygenase metabolites stimulate endothelial cell growth and angiogenesis via mitogen-activated protein kinase and phosphatidylinositol 3-kinase/Akt signaling pathways. *J Pharmacol Exp Ther* 2005; 314: 522–532.
 - 37 Gross GJ, Nithipatikom K. Soluble epoxide hydrolase: a new target for cardioprotection. *Curr Opin Investig Drugs* 2009; 10: 253–258.
 - 38 Li R, Xu X, Chen C, Wang Y, Gruzdev A, Zeldin DC, Wang DW. CYP2J2 attenuates metabolic dysfunction in diabetic mice by reducing hepatic inflammation via the PPARgamma. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2015; 308: E270–E282.
 - 39 Aliwarga T, Guo X, Evangelista EA, Lemaitre RN, Sotoodehnia N, Gharib SA, Zeldin DC, Liu Q, Totah RA. Higher epoxyeicosatrienoic acids in cardiomyocytes-specific CYP2J2 transgenic mice are associated with improved myocardial remodeling. *Biomedicines* 2020; 8(6): 144.
 - 40 Sirish P, Li N, Liu JY, Lee KS, Hwang SH, Qiu H, Zhao C, Ma SM, Lopez JE, Hammock BD, Chiamvimonvat N. Unique mechanistic insights into the beneficial effects of soluble epoxide hydrolase inhibitors in the prevention of cardiac fibrosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110: 5618–5623.
 - 41 Miki T, Yuda S, Kouzu H, Miura T. Diabetic cardiomyopathy: pathophysiology and clinical features. *Heart Fail Rev* 2013; 18: 149–166.
 - 42 Xu X, Zhao CX, Wang L, Tu L, Fang X, Zheng C, Edin ML, Zeldin DC, Wang DW. Increased CYP2J3 expression reduces insulin resistance in fructose-treated rats and db/db mice. *Diabetes* 2010; 59: 997–1005.
 - 43 Ma B, Xiong X, Chen C, Li H, Xu X, Li X, Li R, Chen G, Dackor RT, Zeldin DC, Wang DW. Cardiac-specific overexpression of CYP2J2 attenuates diabetic cardiomyopathy in male streptozotocin-induced diabetic mice. *Endocrinology* 2013; 154: 2843–2856.
 - 44 Dai M, Wu L, Wang P, Wen Z, Xu X, Wang DW. CYP2J2 and its metabolites eets attenuate insulin resistance via regulating macrophage polarization in adipose tissue. *Sci Rep* 2017; 7: 46743.
 - 45 Fu M, Yu J, Chen Z, Tang Y, Dong R, Yang Y, Luo J, Hu S, Tu L, Xu X. Epoxyeicosatrienoic acids improve glucose homeostasis by preventing NF-kappaB-mediated transcription of SGLT2 in renal tubular epithelial cells. *Mol Cell Endocrinol* 2021; 523: 111149.
 - 46 Dewey S, Lai X, Witzmann FA, Sohal M, Gomes AV. Proteomic analysis of hearts from Akita mice suggests that increases in soluble epoxide hydrolase and antioxidative programming are key changes in early stages of diabetic cardiomyopathy. *J Proteome Res* 2013; 12: 3920–3933.
 - 47 Luria A, Bettaieb A, Xi Y, Shieh GJ, Liu HC, Inoue H, Tsai HJ, Imig JD, Haj FG, Hammock BD. Soluble epoxide hydrolase deficiency alters pancreatic islet size and improves glucose homeostasis in a model of insulin resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108: 9038–9043.
 - 48 Huang H, Weng J, Wang MH. EETs/sEH in diabetes and obesity-induced cardiovascular diseases. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2016; 125: 80–89.
 - 49 Roche C, Besnier M, Cassel R, Harouki N, Coquerel D, Guerrot D, Nicol L, Loizon E, Remy-Jouet I, Morisseau C, Mulder P, Ouvrard-Pascaud A, Madec AM, Richard V, Bellien J. Soluble epoxide hydrolase inhibition improves coronary endothelial function and prevents the development of cardiac alterations in obese insulin-resistant mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2015; 308: H1020–H1029.
 - 50 Eltzschig HK, Eckle T. Ischemia and reperfusion--from mechanism to translation. *Nat Med* 2011; 17: 1391–1401.
 - 51 Seubert J, Yang B, Bradbury JA, Graves J, Degraff LM, Gabel S, Gooch R, Foley J, Newman J, Mao L, Rockman HA, Hammock BD, Murphy E, Zeldin DC. Enhanced postischemic functional recovery in CYP2J2 transgenic hearts involves mitochondrial ATP-sensitive K⁺ channels and p42/p44 MAPK pathway. *Circ Res* 2004; 95: 506–514.
 - 52 Katragadda D, Batchu SN, Cho WJ, Chaudhary KR, Falck JR, Seubert JM. Epoxyeicosatrienoic acids limit damage to mitochondrial function following stress in cardiac cells. *J Mol Cell Cardiol* 2009; 46: 867–875.
 - 53 Akhnokh MK, Yang FH, Samokhvalov V, Jamieson KL, Cho WJ, Wagg C, Takawale A, Wang X, Lopaschuk GD, Hammock BD, Kassiri Z, Seubert JM. Inhibition of soluble epoxide hydrolase limits mitochondrial damage and preserves function following ischemic injury. *Front Pharmacol* 2016; 7: 133.
 - 54 Section of Precision Medical of Chinese Society of Cardiology of Chinese Medical Association; Editorial Board of Chinese Journal of Cardiology; Working Group on Adult Myocarditis AUA (中华医学会心血管病学分会精准医学学组, 中华心血管病杂志编辑委员会, 成人暴发性心肌炎工作组). Chinese expert consensus statement on clinical diagnosis and treatment of fulminant myocarditis in adults. *Chin J Cardiol (中华心血管病杂志)* 2017; 45: 742–752 (in Chinese).
 - 55 Fung G, Luo H, Qiu Y, Yang D, McManus B. Myocarditis. *Circ Res* 2016; 118: 496–514.
 - 56 Shahabi P, Siest G, Visvikis-Siest S. Influence of inflammation on cardiovascular protective effects of cytochrome P450 epoxygenase-derived epoxyeicosatrienoic acids. *Drug Metab Rev* 2014; 46(1): 33–56.
 - 57 Zhao G, Wang J, Xu X, Jing Y, Tu L, Li X, Chen C, Cian-

- flone K, Wang P, Dackor RT, Zeldin DC, Wang DW. Epoxyeicosatrienoic acids protect rat hearts against tumor necrosis factor- α -induced injury. *J Lipid Res* 2012; 53: 456–466.
- 58 Dai M, Wu L, He Z, Zhang S, Chen C, Xu X, Wang P, Gruzdev A, Zeldin DC, Wang DW. Epoxyeicosatrienoic acids regulate macrophage polarization and prevent LPS-induced cardiac dysfunction. *J Cell Physiol* 2015; 230: 2108–2119.
- 59 Li S, Xu S, Li C, Ran X, Cui G, He M, Miao K, Zhao C, Yan J, Hui R, Zhou N, Wang Y, Jiang J, Zhang J, Wang D. A life support-based comprehensive treatment regimen dramatically lowers the in-hospital mortality of patients with fulminant myocarditis: a multiple center study. *Sci China Life Sci* 2019; 62: 369–380.
- 60 Luo XQ, Duan JX, Yang HH, Zhang CY, Sun CC, Guan XX, Xiong JB, Zu C, Tao JH, Zhou Y, Guan CX. Epoxyeicosatrienoic acids inhibit the activation of NLRP3 inflammasome in murine macrophages. *J Cell Physiol* 2020; 235: 9910–9921.
- 61 Zordoky BN, Anwar-Mohamed A, Aboutabl ME, El-Kadi AO. Acute doxorubicin toxicity differentially alters cytochrome P450 expression and arachidonic acid metabolism in rat kidney and liver. *Drug Metab Dispos* 2011; 39: 1440–1450.
- 62 Zhang Y, El-Sikhry H, Chaudhary KR, Batchu SN, Shayeganpour A, Jukar TO, Bradbury JA, Graves JP, DeGraff LM, Myers P, Rouse DC, Foley J, Nyska A, Zeldin DC, Seubert JM. Overexpression of CYP2J2 provides protection against doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009; 297: H37–H46.
- 63 Zhou C, Huang J, Li Q, Zhan C, Xu X, Zhang X, Ai D, Zhu Y, Wen Z, Wang DW. CYP2J2-derived EETs attenuated ethanol-induced myocardial dysfunction through inducing autophagy and reducing apoptosis. *Free Radic Biol Med* 2018; 117: 168–179.
- 64 Wang L, Zhao D, Tang L, Li H, Liu Z, Gao J, Edin ML, Zhang H, Zhang K, Chen J, Zhu X, Wang D, Zeldin DC, Hammock BD, Wang J, Huang H. Soluble epoxide hydrolase deficiency attenuates lipotoxic cardiomyopathy via upregulation of AMPK-mTORC mediated autophagy. *J Mol Cell Cardiol* 2020; 154: 80–91.
- 65 Evangelista EA, Aliwarga T, Sotoodehnia N, Jensen PN, McKnight B, Lemaitre RN, Totah RA, Gharib SA. CYP2J2 modulates diverse transcriptional programs in adult human cardiomyocytes. *Sci Rep* 2020; 10: 5329.
- 66 Chen WW (陈伟伟). Report on cardiovascular diseases in China 2015. *Chin Med News (中华医学信息导报)* 2016; 31(12): 11.
- 67 Wu Y, Huxley R, Li L, Anna V, Xie G, Yao C, Woodward M, Li X, Chalmers J, Gao R, Kong L, Yang X; China NNHS Steering Committee; China NNHS Working Group. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in China: data from the China National Nutrition and Health Survey 2002. *Circulation* 2008; 118: 2679–2686.
- 68 Proctor KG, Falck JR, Capdevila J. Intestinal vasodilation by epoxyeicosatrienoic acids: arachidonic acid metabolites produced by a cytochrome P450 monooxygenase. *Circ Res* 1987; 60: 50–59.
- 69 Campbell WB, Gebremedhin D, Pratt PF, Harder DR. Identification of epoxyeicosatrienoic acids as endothelium-derived hyperpolarizing factors. *Circ Res* 1996; 78: 415–423.
- 70 Roman RJ. P-450 metabolites of arachidonic acid in the control of cardiovascular function. *Physiol Rev* 2002; 82: 131–185.
- 71 Imig JD, Jankiewicz WK, Khan AH. Epoxy fatty acids: from salt regulation to kidney and cardiovascular therapeutics: 2019 Lewis K. Dahl Memorial Lecture. *Hypertension* 2020; 76: 3–15.
- 72 Wang H, Lin L, Jiang J, Wang Y, Lu ZY, Bradbury JA, Lih FB, Wang DW, Zeldin DC. Up-regulation of endothelial nitric-oxide synthase by endothelium-derived hyperpolarizing factor involves mitogen-activated protein kinase and protein kinase C signaling pathways. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 307: 753–764.
- 73 Hercule HC, Schunck WH, Gross V, Seringer J, Leung FP, Weldon SM, da Costa Goncalves A, Huang Y, Luft FC, Gollasch M. Interaction between P450 eicosanoids and nitric oxide in the control of arterial tone in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29: 54–60.
- 74 Fleming I. Epoxyeicosatrienoic acids, cell signaling and angiogenesis. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2007; 82: 60–67.
- 75 Zhao X, Pollock DM, Inscho EW, Zeldin DC, Imig JD. Decreased renal cytochrome P450 2C enzymes and impaired vasodilation are associated with angiotensin salt-sensitive hypertension. *Hypertension* 2003; 41: 709–714.
- 76 Xiao B, Li X, Yan J, Yu X, Yang G, Xiao X, Voltz JW, Zeldin DC, Wang DW. Overexpression of cytochrome P450 epoxygenases prevents development of hypertension in spontaneously hypertensive rats by enhancing atrial natriuretic peptide. *J Pharmacol Exp Ther* 2010; 334: 784–794.
- 77 Luther JM, Wei DS, Ghoshal K, Peng D, Adler GK, Turcu AF, Nian H, Yu C, Solorzano CC, Pozzi A, Brown NJ. Treatment of primary aldosteronism increases plasma epoxyeicosatrienoic acids. *Hypertension* 2021; 77(4): 1323–1331.
- 78 Zheng C, Wang L, Li R, Ma B, Tu L, Xu X, Dackor RT, Zeldin DC, Wang DW. Gene delivery of cytochrome p450 epoxy-

- genase ameliorates monocrotaline-induced pulmonary artery hypertension in rats. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2010; 43: 740–749.
- 79 Pokreisz P, Fleming I, Kiss L, Barbosa-Sicard E, Fisslthaler B, Falck JR, Hammock BD, Kim IH, Szelid Z, Vermeersch P, Gillijns H, Pellens M, Grimminger F, van Zonneveld AJ, Collen D, Busse R, Janssens S. Cytochrome P450 epoxygenase gene function in hypoxic pulmonary vasoconstriction and pulmonary vascular remodeling. *Hypertension* 2006; 47: 762–770.
- 80 Keseru B, Barbosa-Sicard E, Schermuly RT, Tanaka H, Hammock BD, Weissmann N, Fisslthaler B, Fleming I. Hypoxia-induced pulmonary hypertension: comparison of soluble epoxide hydrolase deletion vs. inhibition. *Cardiovasc Res* 2010; 85: 232–240.
- 81 Node K, Huo Y, Ruan X, Yang B, Spiecker M, Ley K, Zeldin DC, Liao JK. Anti-inflammatory properties of cytochrome P450 epoxygenase-derived eicosanoids. *Science* 1999; 285: 1276–1279.
- 82 Liu Y, Zhang Y, Schmelzer K, Lee TS, Fang X, Zhu Y, Spector AA, Gill S, Morisseau C, Hammock BD, Shyy JY. The antiinflammatory effect of laminar flow: the role of PPAR-gamma, epoxyeicosatrienoic acids, and soluble epoxide hydrolase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 16747–16752.
- 83 Deng Y, Edin ML, Theken KN, Schuck RN, Flake GP, Kannon MA, DeGraff LM, Lih FB, Foley J, Bradbury JA, Graves JP, Tomer KB, Falck JR, Zeldin DC, Lee CR. Endothelial CYP epoxygenase overexpression and soluble epoxide hydrolase disruption attenuate acute vascular inflammatory responses in mice. *FASEB J* 2011; 25: 703–713.
- 84 Fitzpatrick FA, Ennis MD, Baze ME, Wynalda MA, McGee JE, Liggett WF. Inhibition of cyclooxygenase activity and platelet aggregation by epoxyeicosatrienoic acids. Influence of stereochemistry. *J Biol Chem* 1986; 261: 15334–15338.
- 85 Node K, Ruan XL, Dai J, Yang SX, Graham L, Zeldin DC, Liao JK. Activation of Galpha s mediates induction of tissue-type plasminogen activator gene transcription by epoxyeicosatrienoic acids. *J Biol Chem* 2001; 276: 15983–15989.
- 86 Cai Z, Zhao G, Yan J, Liu W, Feng W, Ma B, Yang L, Wang JA, Tu L, Wang DW. CYP2J2 overexpression increases EETs and protects against angiotensin II-induced abdominal aortic aneurysm in mice. *J Lipid Res* 2013; 54: 1448–1456.
- 87 Zhang LN, Vincelette J, Cheng Y, Mehra U, Chen D, Anandan SK, Gless R, Webb HK, Wang YX. Inhibition of soluble epoxide hydrolase attenuated atherosclerosis, abdominal aortic aneurysm formation, and dyslipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29: 1265–1270.
- 88 Zhou C, Huang J, Li Q, Nie J, Xu X, Wang DW. Soluble epoxide hydrolase inhibition protected against angiotensin II-induced adventitial remodeling. *Sci Rep* 2017; 7: 6926.
- 89 Revermann M, Schloss M, Barbosa-Sicard E, Mieth A, Liebner S, Morisseau C, Geisslinger G, Schermuly RT, Fleming I, Hammock BD, Brandes RP. Soluble epoxide hydrolase deficiency attenuates neointima formation in the femoral cuff model of hyperlipidemic mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30: 909–914.
- 90 Liu P, Zhang S, Gao J, Lin Y, Shi G, He W, Touyz RM, Yan L, Huang H. Downregulated serum 14, 15-epoxyeicosatrienoic acid is associated with abdominal aortic calcification in patients with primary aldosteronism. *Hypertension* 2018; 71: 592–598.
- 91 Ma J, Zhang L, Han W, Shen T, Ma C, Liu Y, Nie X, Liu M, Ran Y, Zhu D. Activation of JNK/c-Jun is required for the proliferation, survival, and angiogenesis induced by EET in pulmonary artery endothelial cells. *J Lipid Res* 2012; 53: 1093–1105.
- 92 Yang S, Wei S, Pozzi A, Capdevila JH. The arachidonic acid epoxygenase is a component of the signaling mechanisms responsible for VEGF-stimulated angiogenesis. *Arch Biochem Biophys* 2009; 489: 82–91.
- 93 Cheranov SY, Karpurapu M, Wang D, Zhang B, Venema RC, Rao GN. An essential role for SRC-activated STAT-3 in 14,15-EET-induced VEGF expression and angiogenesis. *Blood* 2008; 111: 5581–5591.
- 94 Webler AC, Popp R, Korff T, Michaelis UR, Urbich C, Busse R, Fleming I. Cytochrome P450 2C9-induced angiogenesis is dependent on EphB4. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 1123–1129.
- 95 Panigrahy D, Kalish BT, Huang S, Bielenberg DR, Le HD, Yang J, Edin ML, Lee CR, Benny O, Mudge DK, Butterfield CE, Mammoto A, Mammoto T, Inceoglu B, Jenkins RL, Simpson MA, Akino T, Lih FB, Tomer KB, Ingber DE, Hammock BD, Falck JR, Manthathi VL, Kaipainen A, D'Amore PA, Puder M, Zeldin DC, Kieran MW. Epoxyeicosanoids promote organ and tissue regeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110: 13528–13533.