

综述

前列腺素E2对肾脏集合管水转运的调控作用

李彧媛¹, 张晓燕^{2,*}

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

摘要: 前列腺素E2 (prostaglandin E2, PGE2)是一种脂质介质, 通过与4种G蛋白耦联受体(EP1、EP2、EP3、EP4)作用, 参与多种生理和病理生理过程。越来越多的证据表明, PGE2通过多种机制参与肾脏水转运的调节以维持机体水稳态。水稳态主要依赖精氨酸血管加压素(arginine vasopressin, AVP)对水通道蛋白-2 (aquaporin-2, AQP2)在肾脏集合管上皮细胞的表达和膜转位的调节来维持。近年来, 局部调控因素如PGE2在肾脏集合管水重吸收调节中的作用受到了广泛关注。本文综述了PGE2在肾脏集合管水重吸收调节中的作用, 并讨论了其合成通路限速酶和各种EP受体在其中的不同作用机制, 为尿崩症、水肿等临床体液紊乱疾病的治疗提供新的策略。

关键词: 前列腺素E2; 水转运; 集合管; 血管加压素; 水通道蛋白-2

中图分类号: R334

Role of prostaglandin E2 in the modulation of renal water transport

LI Yu-Yuan¹, ZHANG Xiao-Yan^{2,*}

¹Advanced Institute for Medical Sciences, Dalian Medical University, Dalian 116044, China; ²Health Science Center, East China Normal University, Shanghai 200241, China

Abstract: Prostaglandin E2 (PGE2), a bioactive lipid mediator, is one of the most important locally acting factors involved in a variety of physiological and pathophysiological processes. PGE2 binds with four EP receptors (EP1–4) to activate G protein-coupled receptor signaling responses. Recent functional and molecular studies have revealed that PGE2 plays an essential role in regulation of renal fluid transport via a variety of mechanisms. The water balance mainly depends on the regulation of aquaporin-2 (AQP2) by arginine vasopressin (AVP) in renal collecting duct principal cells. In recent years, increasing evidence suggests that PGE2 plays an important role in renal water reabsorption in the collecting ducts. In this paper, we reviewed the role of PGE2 and its receptors in the regulation of water reabsorption in the kidney, which may provide a new therapeutic strategy for many diseases especially nephrogenic diabetes insipidus.

Key words: prostaglandin E2; water transport; collecting ducts; arginine vasopressin; aquaporin-2

前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2) 是花生四烯酸 (arachidonic acid, AA) 经环氧化酶 (cyclooxygenase, COX) 代谢通路催化合成的主要产物, 在肾脏中高效合成^[1]。肾脏浓缩及稀释尿液的功能对调节机体水平衡具有极其重要的作用。成年人每天大约产生

180 L 肾小球滤液, 其中 90% 在近端肾小管 (proximal tubules, PTs) 和髓袢重吸收, 剩余滤过水的重吸收主要发生在集合管。集合管是维持水稳态和决定尿液体积和浓度的关键部位。最初, 人们认为肾脏水转运的调节仅仅依赖于由下丘脑产生的精氨酸血管

Received 2020-11-17 Accepted 2021-02-08

Research from the corresponding author's laboratory was supported by grants from the National Key Research and Development Program (No. 2020YFC2005000) and the National Natural Science Foundation of China (General Program, No. 81970606).

*Corresponding author. Tel: +86-21-54836178; E-mail: xyzhang@hsc.ecnu.edu.cn

加压素 (arginine vasopressin, AVP), 也称为抗利尿激素 (antidiuretic hormone, ADH)^[2,3]。AVP 与集合管细胞基底侧膜上的 V2 受体 (V2R) 结合^[4], 引起细胞内 cAMP 水平升高, 然后激活蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA), 从而使水通道蛋白-2 (aquaporin-2, AQP2) 磷酸化, 磷酸化的 AQP2 转移到细胞顶端膜上, 促进了水的重吸收和尿液浓缩^[5]。近年来研究显示, 各种自分泌或旁分泌因子也是集合管水转运过程中的重要调节因子。大量证据表明, PGE2 以自分泌或旁分泌的形式在调节集合管水重吸收方面起着至关重要的作用。本文主要对 PGE2、其合成通路限速酶和受体在集合管水重吸收中的作用和机制进行综述。

1 PGE2的生物合成及其受体

PGE2 由三个连续的酶促反应过程产生 (图 1)。首先, 花生四烯酸在磷脂酶 A2 (phospholipase A2, PLA2) 的催化下从细胞膜上的甘油磷脂中释放出来; 继而在 COX 的作用下生成前列腺素 G2 (prostaglandin G2, PGG2) 和前列腺素 H2 (prostaglandin H2, PGH2)。COX 包含 3 种同工酶, 即 COX-1、COX-2 和 COX-3。非甾体抗炎药 (nonsteroidal antiinflammatory drugs, NSAIDs) 是当前临床中一种常见的镇痛药物, 通过干扰 COX 而发挥其功效^[6]。COX-1 组成性表达于全身大多数细胞以维持基本的生理功能, 而 COX-2 为诱导型酶, 在病理生理状态中发挥关键作用, 尤其是炎症和肿瘤发生^[7,8]。最后, PGH2 在 PGE2 合

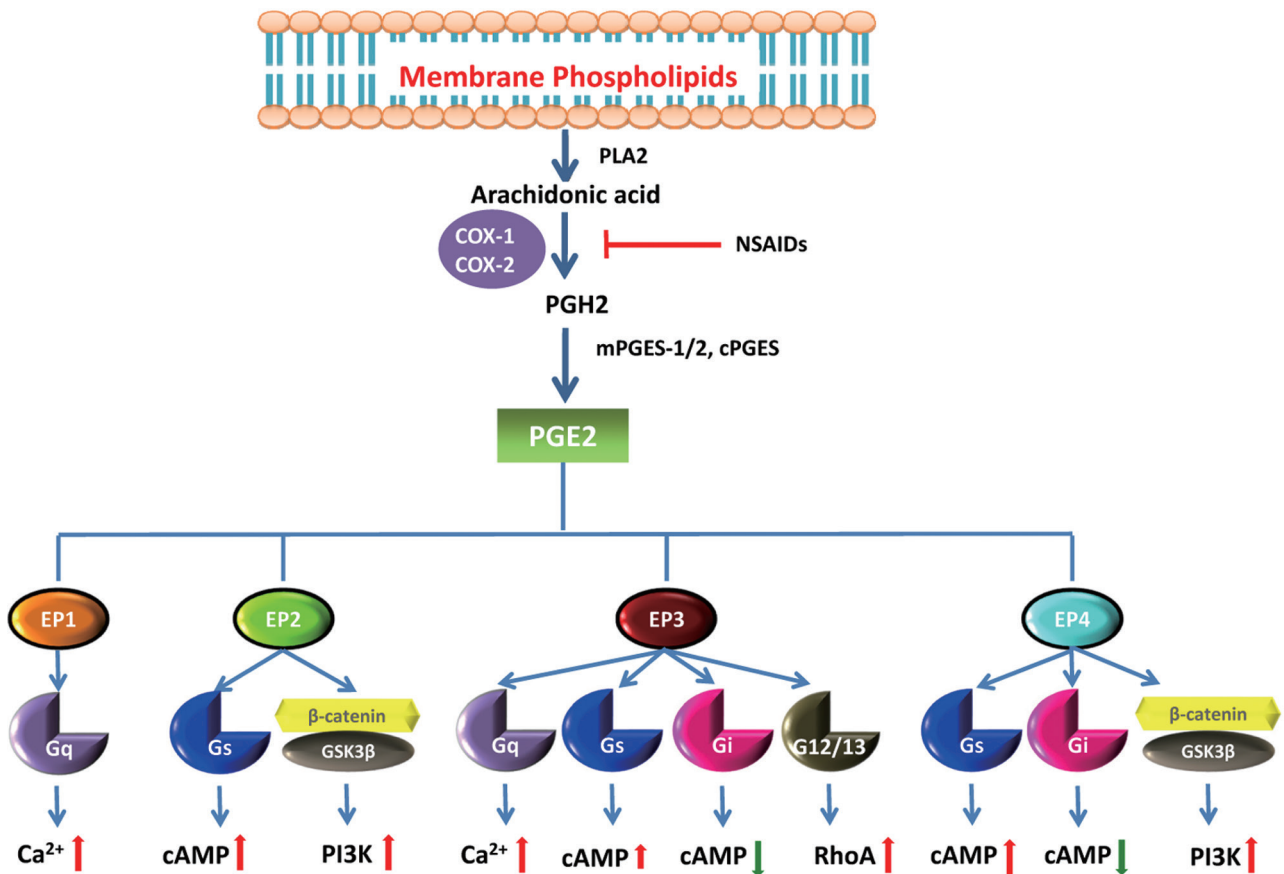


图 1. 前列腺素E2 (prostaglandin E2, PGE2)的生物合成及受体介导的细胞内信号通路

Fig. 1. Biosynthesis and signaling pathways of prostaglandin E2 (PGE2). Arachidonic acid is released by phospholipase A2 (PLA2) from membrane phospholipids and metabolized by cyclooxygenase-1 (COX-1) or -2 (COX-2) to prostaglandin G2 (PGG2) and then prostaglandin H2 (PGH2) in a two-step reaction. COX activity is inhibited by nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs). PGH2 is relatively unstable and is enzymatically converted, by PGE synthase (PGES), to PGE2, which exerts its effects by binding to four specific G protein-coupled receptors (GPCRs), designated EP1 to EP4. PGE2 interacts with one of the four distinct EP receptors, each of which couples to distinct signaling pathways. In general, the activation of EP1 (coupled to Gq) increases intracellular Ca^{2+} . The activation of EP3 (coupled to Gq) raises intracellular Ca^{2+} and/or (coupled to Gi) inhibits cAMP production. The activation of EP2 or EP4 (both coupled to Gs) stimulates cAMP production.

成酶 (PGE synthases, PGES) 的催化下转变成 PGE₂。目前已发现三种 PGES 同工酶, 包括微粒体 PGE₂ 合成酶 -1 (microsomal PGES-1, mPGES-1)、mPGES-2 和胞浆 PGES (cytosolic PGES, cPGES)^[9]。一般来说, mPGES-1 的催化活性极高, 其表达需要细胞因子和炎症因子的诱导刺激。相反, mPGES-2 与 cPGES 的表达则不需要诱导刺激。mPGES-2 可能通过调节细胞内谷胱甘肽和对乙酰氨基酚 (acetaminophen, APAP)- 半胱氨酸加合物水平对 APAP 诱导的肝损伤发挥重要的调节作用^[10]。有研究表明, cPGES/p23 (热休克蛋白 -90 结合蛋白) 基因缺失突变的小鼠纯合子胚胎重量低于野生型胚胎, 皮肤和肺部形态异常, 且导致围生期死亡^[11]。这三种 PGES 同工酶在不同组织、不同条件下调控 PGE₂ 的合成, 在机体功能调节中均发挥着重要的作用。

PGE₂ 通过激活 4 种 G 蛋白耦联受体 (G protein-coupled receptor, GPCR) 即 EP1~4 而发挥生物学作用。每种受体亚型介导了不同的细胞内信号通路 (图 1)。EP1 受体主要与独立的 Gq 蛋白耦联, 促进细胞内钙水平的升高^[12]。EP2 受体与 Gs 蛋白结合, 导致细胞内 cAMP 水平升高, 从而激活 PKA 信号。另外, EP2 刺激的 PKA 激活也可以活化 GSK-3 β / β -catenin 通路^[13]。在人类, 目前已知有 8 种 EP3 受体的剪接变异体。而小鼠的 EP3 受体存在 3 种剪接体: EP3 α 、EP3 β 和 EP3 γ 。几乎所有的 EP3 剪接体都与 Gi 蛋白结合, 抑制腺苷酸环化酶 (adenylyl cyclase, AC) 活性和降低 cAMP 水平^[14], 并动员细胞内 Ca²⁺, 从而激活 PLC β 亚型。EP3 γ 还可以与 Gs

蛋白结合, 激活 AC 并提高 cAMP 水平^[15]。EP3 β 通过 Gq/PLC/Ca²⁺ 途径提高 cAMP 水平^[16]。此外, EP3 已被证明通过 G12/13 蛋白激活 RhoA^[17]。与 EP2 相似, EP4 最初被定义为 Gs 耦联受体, 也刺激 AC 和 cAMP 的产生。然而, 与 EP2 相比, EP4 受体与 cAMP/PKA 信号通路耦联的效率较低^[18]。EP4 受体也能与 Gi 蛋白耦联降低细胞内 cAMP 水平; 与 EP2 受体类似, EP4 还能与 GSK-3 β / β -catenin 结合, 从而激活下游的信号通路^[18]。

2 PGE₂合成通路限速酶及受体的肾内定位

在肾脏中, COX-1 定位于肾小球、入球小动脉、近端肾小管、肾皮质和髓质集合管、肾间质细胞以及直小血管^[19,20]。COX-2 在致密斑、髓袢厚升支和肾间质细胞中高度表达^[21,22], 在肾小球、近端肾小管和集合管中低度表达^[23]。COX-3 是 COX-1 的剪接变异体, 在啮齿类动物的肾脏中可观察到, 但是关于它在肾脏的功能知之甚少^[24,25]。mPGES-1 与 COX-2 耦联共表达于致密斑和间质细胞, 与 COX-1 耦联共定位于皮质和髓质集合管^[26]。据报道, mPGES-1 基因缺失、而 mPGES-2 及 cPGES 基因完整的小鼠表现出 PGE₂ 合成被抑制, 这表明 mPGES-1 可能在肾脏中发挥更重要的作用^[27]。

每种受体亚型也表现出不同的肾脏定位 (表 1)。EP1 主要在集合管表达^[12], 而肾小球足细胞、系膜细胞和近端小管细胞中也存在低水平的 EP1^[28-30]。与其他 EP 受体不同的是, EP2 在肾脏中的表达很低, 而且它在肾脏内的精确定位仍然不明确^[31]。一些研

表1. PGE₂合成通路限速酶及受体的肾内定位

Table 1. Intrarenal localization of cyclooxygenases, PGE synthases, and EP receptors

COX, PGES, and EP receptors	Localization
COX-1	Glomerulus; afferent arteriole; proximal tubule; collecting duct; renal medullary interstitial cell; vasa recta
COX-2	Macula densa; thick ascending limb; renal medullary interstitial cell; glomerulus; proximal tubule; collecting duct
mPGES-1	Macula densa; renal medullary interstitial cell; collecting duct
mPGES-2	Proximal tubule; thick ascending limb; distal tubule
cPGES	Collecting duct
EP1	Glomerulus; collecting duct; proximal tubule
EP2	Collecting duct; vasa recta
EP3	Thick ascending limb; collecting duct; distal tubule; glomerulus; afferent arteriole; macula densa
EP4	Glomerulus; afferent arteriole; proximal tubule; collecting duct; thick ascending limb; distal tubule; macula densa; vasa recta

COX: cyclooxygenase; PGES: PGE synthases; mPGES-1: microsomal PGES-1; mPGES-2: microsomal PGES-2; cPGES: cytosolic PGES.

究表明, EP2 主要存在于肾脏的血管和间质部分。此外, EP2 也可能组成性地存在于皮质集合管^[32, 33]。根据之前的报道, EP2 受体缺乏的小鼠会发展为盐敏感性高血压, 说明 EP2 在肾脏水盐代谢调节中发挥重要作用^[34]。在肾脏, EP3 受体主要定位于髓祥厚升支和集合管, 而在远端小管、肾小球、入球小动脉和致密斑中也有低水平表达^[35]。EP3 受体不同剪接亚型在肾脏内的精确定位尚不清楚^[36]。EP4 受体在几乎所有肾脏细胞类型中均有表达, 其中高水平表达在入球小动脉、肾小球和集合管^[32, 35]。

3 PGE2在肾脏集合管水转运中的作用

PGE2 对肾脏水重吸收的影响尚无定论。一些研究报道, PGE2 抑制 AVP 对集合管水重吸收的促进作用, 这与 PGE2 的体内利尿作用相一致。然而, 有证据支持, 在不依赖 AVP 的情况下, PGE2 也能引起集合管水通透性的适度增加^[37-42]。这可能与 PGE2 合成过程中受多种酶的催化以及其发挥作用需要不同受体介导相关, 如不同受体的表达水平差异可能导致 PGE2 对水重吸收调节的差别。因此, 我们对 PGE2 合成通路限速酶和受体在集合管水转运中的作用逐一进行探讨。

3.1 PGE2合成通路限速酶在集合管水转运中的作用

虽然 COX-1 在肾脏组织中表达, 但 COX-1 敲除小鼠没有明显的肾脏缺陷, 而 COX-2 基因敲除小鼠表现出严重的肾功能障碍。Anderson 等人研究显示, 用非选择性 COX 抑制剂吲哚美辛预处理垂体切除犬, 其尿液渗透压显著增加, 这表明抑制内源性前列腺素生物合成可促进 AVP 的抗利尿活性而增加尿液浓度^[43]。然而, Baggaley 等人却报道了相反的效果, NSAIDs 包括吲哚美辛降低了自由饮水及禁水大鼠 AQP2 蛋白质的丰度, 但 NSAIDs 治疗后 PGE2 水平却没有显著降低, 这表明药物对 AQP2 水平的影响也可能是由药物的其他作用介导的^[44]。此外, COX-2 缺失也导致了尿液浓缩功能障碍, 但 AVP 的合成和释放没有明显改变, 肾脏 AQP2 表达反而增加, 与尿浓缩功能障碍的现象相反, 因此研究者认为 COX-2 敲除小鼠的尿浓缩功能障碍可能是由于肾小球的发育异常所导致^[45]。造成上述不同结论的原因目前还不确定, 可能与不同的动物模型有关。

如前所述, mPGES-1 的表达是由炎症刺激诱导的, 通常与 COX-2 平行表达。在肾脏内, mPGES-1

主要表达在集合管。mPGES-1 基因敲除导致急性水负荷引起的 AQP2 水平降低受抑制, 这表明 mPGES-1 在急性水负荷的利尿反应中发挥了重要作用^[46]。此外, 在 24 h 缺水后, mPGES-1 敲除小鼠尿浓缩能力增强, 同时 AQP2 表达增加^[27]。上述结果提示 mPGES-1 来源的 PGE2 通过抑制 AQP2 的表达而降低尿浓缩能力。虽然三种 PGES 在体外都能产生 PGE2, 但是只有 mPGES-1 缺失才会影响体内的 PGE2 水平。迄今为止, mPGES-2 和 cPGES 在肾脏生理学中的功能仍未阐明。

3.2 PGE2受体在集合管水转运中的作用

PGE2 对水通透性的复杂影响可能是不同受体激活的结果。PGE2 抑制 AVP 诱导的水重吸收作用可能是通过 EP1 和 / 或 EP3 受体介导的, 这两种受体均在肾脏集合管中表达。EP1 耦联 Gq 蛋白增加了细胞内钙水平, 抑制了集合管中水的重吸收, 这表明肾脏 EP1 受体的激活可能促进了 PGE2 的利尿作用^[47, 48]。然而, EP1 敲除小鼠没有表现出任何尿液排泄功能受损^[49]。肾脏 EP3 通过拮抗 AVP 而抑制 AQP2 膜转位的利尿作用已被广泛认可, 这种效应通常耦联 Gi 蛋白, 减少 cAMP 的产生。由于集合管中存在多个 EP3 基因剪接变体, EP3 还可与 G12/13 蛋白结合激活单体 G 蛋白 Rho, 抑制细胞骨架的解聚和 AQP2 的转位, 从而抑制水的通透性^[50]。PGE2 非选择性抑制剂吲哚美辛可增加野生型小鼠尿渗透压, 但却不能增加 EP3 缺失小鼠尿渗透压^[51]。此外, EP3 选择性激动剂 sulprostone 可明显减少大鼠尿量, 而特异性 EP3 拮抗剂 L-7981060 明显增加大鼠尿量^[52]。这一发现表明 EP3 介导了 PGE2 对尿液浓缩功能的调节。同样令人惊讶的是, EP3 敲除小鼠与野生型小鼠相比并无尿液浓缩功能差别^[53]。虽然其机制尚不清楚, 但推测在基础条件下其他 PGE2 受体 (如 EP1 受体) 可能会弥补 EP3 的缺失, 只有在病理条件下才可能观察到 EP3 对尿液浓缩功能的影响。

与 V2R 相似, EP2 和 EP4 被归类为 Gs 耦联受体, 能提高细胞内 cAMP 水平。在条件性敲除 V2R 基因诱导肾性尿崩症的小鼠模型中, EP4 选择性激动剂 ONO-AE1-329 能提高 AQP2 水平和尿液浓度^[54]。同样, EP2 选择性激动剂 butaprost 能减轻 V2R 拮抗剂诱导的大鼠尿崩症。在 V2R 缺失的情况下, EP2 和 EP4 都有可能增加尿液浓度。然而, EP2 和 EP4 促进尿液浓缩的机制是不同的。EP2 受体激动

剂 butaprost 增加 cAMP 水平和 AQP2 的 Ser-269 磷酸化, 而 EP4 激动剂 CAY10580 对 cAMP 水平和 AQP2 的 Ser-269 磷酸化没有影响^[33, 54, 55]。另外, EP4 可以与 Gs 和 Gi 蛋白结合, 而 EP2 只与 Gs 蛋白结合。EP4 很可能与 Gs 和 Gi 结合, 影响 AQP2 基因的转录和蛋白磷酸化。有研究表明, EP4 缺失能够降低集合管 AQP2 膜转位进而抑制尿液浓缩, 说明 EP4 可以独立于 AVP-V2R 系统调节尿液浓缩^[56]。

4 PGE2生物合成的调控因子

AVP 不但可以刺激 AC 活性, 增加 cAMP 水平, 提高细胞膜对水的通透性, 它还同时刺激磷脂酶活性, 促进花生四烯酸从细胞膜释放, 从而加快了 PGE2 的生物合成^[57]。磷脂酶活性抑制剂 mepacrine、抑制 COX 的非甾体抗炎剂或阻止激素激活磷脂酶的蛋白质合成抑制剂都可抑制 AVP 对 PGE2 合成的刺激^[58]。AVP 对肾髓质 PGE2 合成的刺激作用是 Ca²⁺ 依赖性的, 并与 Ca²⁺-钙调蛋白激酶途径的激活有关^[59, 60]。

除了 PGE2, 许多其他自分泌和旁分泌因子, 如内皮素-1 (endothelin-1, ET-1) 和细胞外核苷酸 (ATP/UTP)^[61-63], 都能降低 AVP 刺激的集合管对水的通透性增加。ET-1 由集合管细胞合成和释放, 特别是内髓集合管细胞, 以自分泌或旁分泌的方式作用于 ET_B 受体以减少 PKA 激活^[64]。集合管特异性 ET-1 基因敲除小鼠表现出 cAMP 水平升高和血浆 AVP 水平降低^[62]。细胞外 ATP 通过旁分泌和自分泌方式激活代谢型 P2Y 受体, 进而抑制 AVP 诱导的 cAMP 形成来减少水的转运。这些调节因子中的大多数也可以调节 PGE2 的产生和释放。ET-1 可诱导系膜细胞合成和释放 PGE2 和 PGE2 的稳定代谢产物 PGI₂ 或 TXA₂。有研究报道, 在分离的糖尿病大鼠肾小球中, 吲哚美辛可以减少 ET-1 诱导的 PGE2 产生^[65]。诱导 PGE2 合成的机制可能涉及胞浆 PLA₂ 的激活和 COX-2 通过酪氨酸磷酸化信号级联的诱导。ATP 也可以通过激活 P2Y₂ 受体刺激 PGE2 的产生和释放。其机制为 ATP 诱导的磷脂酶激活和释放花生四烯酸并使细胞内 cAMP 水平增加, 进而释放出 PGE2。研究证明, P2Y₂ 受体介导的 PGE2 释放在生理性多尿中显著增加^[66]。这种相互作用在获得性肾源性尿崩症 (nephrogenic diabetes insipidus, NDI) 中显著增强, 但在缺水或长期输注

一种 AVP 类似物去氨加压素 (Desmopressin, dDAVP) 引起的脱水状态下则减弱。总的来说, 多个调节因子可以协同调控 PGE2 水平, 控制肾脏集合管水转运。

5 PGE2在尿崩症中的作用

NDI 是由于肾小管对 AVP 的反应受损而导致无法浓缩尿液, 从而引起多尿和多饮的疾病。它可以是先天性的, 也可以继发于许多损害肾脏尿液浓缩功能的临床情况, 如低钾血症、高钙血症等^[67]。先天性 NDI 是一种罕见的人类疾病, 而后天性 NDI 更常见。后天性 NDI 最常见的原因是长期服用锂剂, 这种药物用于治疗精神疾病, 包括双相情感障碍、分裂情感障碍和抑郁症。据报道, NDI 患者尿中 PGE2 的含量增加^[68]。在锂剂诱导的 NDI 的动物研究中也发现 24 h 尿中 PGE2 的含量显著增加^[69]。重要的是, 在锂剂诱导的 NDI 患者中, 吲哚美辛的口服给药能有效减少尿量^[70]。此外, 使用 COX-2 抑制剂预处理小鼠, 可显著缓解锂剂诱导的 NDI, 其机制是通过上调 AQP2 和 Na-K-2Cl 共转运体 2 (Na-K-2Cl cotransporter type 2, NKCC2) 的表达, 这表明 NSAIDs 或 COX-2 抑制剂可能是治疗 NDI 的潜在药物^[71]。锂剂处理 mPGES-1 敲除小鼠不会出现多尿和 AQP2 下调, 这表明 mPGES-1 可能是 NDI 发病机制中的关键因素^[72]。然而, 另外一项研究表明, 吲哚美辛对锂剂诱导的 AQP2 下调没有影响, 不支持 PGE2 在锂剂诱导的多尿症中减少集合管水重吸收的作用^[68]。这种差异可能是因为集合管通过调节 EP 受体的丰度和分布, 改变其在不同生理和病理生理环境中对 PGE2 的反应。

6 结语与展望

AVP 是调控集合管水重吸收的关键因子, 在维持水平衡和稳定血浆渗透压方面发挥重要作用。然而, 新出现的证据表明, PGE2 可以通过与 AVP 或其受体 V2R 相互作用来调节水的内环境平衡。PGE2 对水通透性的刺激作用很可能是通过作用于 EP2 和 EP4 受体介导的, 而 PGE2 对 AVP 诱导的水重吸收的抑制作用可能是通过 EP1 和 / 或 EP3 受体介导的 (图 2)。因此, 阐明 EP 受体在集合管水转运调节中的作用, 对于治疗各种水平衡紊乱疾病, 特别是 NDI 具有重要意义, 如 EP4 激动剂和 EP1/3 拮抗剂的联合应用有望用于治疗 NDI。

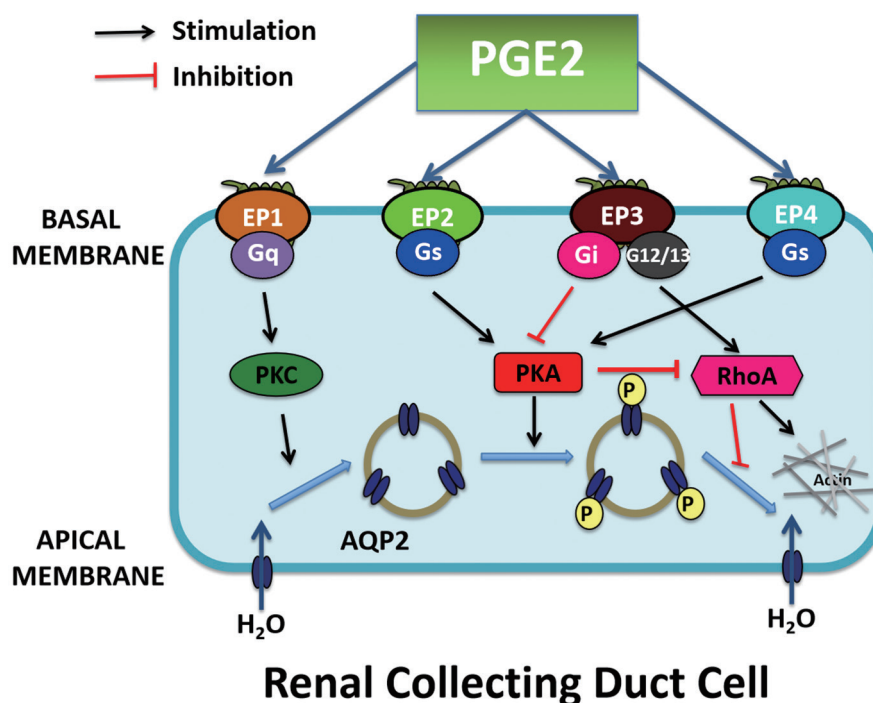


图 2. 前列腺素E₂ (prostaglandin E₂, PGE₂)受体调控肾脏集合管水转运的机制

Fig. 2. Proposed integrated model for water transport regulation by four prostaglandin E₂ (PGE₂) receptors in renal collecting duct cells. PGE₂ inhibits AVP-induced water reabsorption most likely mediated by EP1 and/or EP3 receptors. EP1 couples to Gq and induces the increase of intracellular Ca²⁺ levels followed by protein kinase C (PKC) activation, which counteracts AVP action by retrieving AQP2 from the plasma membrane. The EP3 receptor couples to Gi, thereby inhibiting cAMP generation. Stimulation of the EP3 receptor by PGE₂ also induces the activation of Rho, most probably via the G proteins G12/13. It promotes the formation of F-actin, which hinders AQP2-bearing vesicles reaching the plasma membrane. However, activation of the EP2 and/or EP4 receptors may lead to elevated levels of intracellular cAMP via Gs.

参考文献

- Lannoy M, Valluru MK, Chang L, Abdela-Ali F, Peters DJM, Streets AJ, Ong ACM. The positive effect of selective prostaglandin E₂ receptor EP2 and EP4 blockade on cystogenesis *in vitro* is counteracted by increased kidney inflammation *in vivo*. *Kidney Int* 2020; 98(2): 404–419.
- Fenton RA, Murali SK, Moeller HB. Advances in Aquaporin-2 trafficking mechanisms and their implications for treatment of water balance disorders. *Am J Physiol Cell Physiol* 2020; 319(1): C1–C10.
- Knepper MA, Kwon TH, Nielsen S. Molecular physiology of water balance. *N Engl J Med* 2015; 372(14): 1349–1358.
- Juul KV, Bichet DG, Nielsen S, Nørgaard JP. The physiological and pathophysiological functions of renal and extrarenal vasopressin V₂ receptors. *Am J Physiol Renal Physiol* 2014; 306(9): F931–F940.
- Valenti G, Procino G, Tamma G, Carosino M, Svelto M. Minireview: aquaporin 2 trafficking. *Endocrinology* 2005; 146(12): 5063–5070.
- Sadoughi A, Mansouri R, Nazeri S, Mirshafiey A. Evaluation of the oral administration of α -l-guluronic acid on COX-1 and COX-2 gene expression profile in ankylosing spondylitis patients. *Drug Dev Res* 2021; 82(2): 296–301.
- Akhtar W, Marella A, Alam MM, Khan MF, Akhtar M, Anwer T, Khan F, Naematullah M, Azam F, Rizvi MA, Shaquiquzzaman M. Design and synthesis of pyrazole-pyrazoline hybrids as cancer-associated selective COX-2 inhibitors. *Arch Pharm (Weinheim)* 2021; 354(1): e2000116.
- Cui J, Jia J. Natural COX-2 inhibitors as promising anti-inflammatory agents: an update. *Curr Med Chem* 2021; 28(18): 3622–3646.
- Park JY, Pillinger MH, Abramson SB. Prostaglandin E₂ synthesis and secretion: the role of PGE₂ synthases. *Clin Immunol* 2006; 119(3): 229–240.
- Wang H, Zhang R, Zhu Y, Teng T, Cheng Y, Chowdhury A, Lu J, Jia Z, Song J, Yin X, Sun Y. Microsomal prostaglandin E synthase 2 deficiency is resistant to acetaminophen-induced liver injury. *Arch Toxicol* 2019; 93(10): 2863–2878.

- 11 Nakatani Y, Hokonohara Y, Kakuta S, Sudo K, Iwakura Y, Kudo I. Knockout mice lacking cPGES/p23, a constitutively expressed PGE2 synthetic enzyme, are perinatally lethal. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 362(2): 387–392.
- 12 Båtshake B, Nilsson C, Sundelin J. Molecular characterization of the mouse prostanoid EP1 receptor gene. *Eur J Biochem* 1995; 231(3): 809–814.
- 13 Chun KS, Lao HC, Langenbach R. The prostaglandin E2 receptor, EP2, stimulates keratinocyte proliferation in mouse skin by G protein-dependent and {beta}-arrestin1-dependent signaling pathways. *J Biol Chem* 2010; 285(51): 39672–39681.
- 14 Breyer MD, Breyer RM. G protein-coupled prostanoid receptors and the kidney. *Annu Rev Physiol* 2001; 63: 579–605.
- 15 Irie A, Sugimoto Y, Namba T, Harazono A, Honda A, Watabe A, Negishi M, Narumiya S, Ichikawa A. Third isoform of the prostaglandin-E-receptor EP3 subtype with different C-terminal tail coupling to both stimulation and inhibition of adenylate cyclase. *Eur J Biochem* 1993; 217(1): 313–318.
- 16 Yamaoka K, Yano A, Kuroiwa K, Morimoto K, Inazumi T, Hatae N, Tabata H, Segi-Nishida E, Tanaka S, Ichikawa A, Sugimoto Y. Prostaglandin EP3 receptor superactivates adenylyl cyclase via the Gq/PLC/Ca²⁺ pathway in a lipid raft-dependent manner. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 389(4): 678–682.
- 17 Hatae N, Sugimoto Y, Ichikawa A. Prostaglandin receptors: advances in the study of EP3 receptor signaling. *J Biochem* 2002; 131(6): 781–784.
- 18 Fujino H, West KA, Regan JW. Phosphorylation of glycogen synthase kinase-3 and stimulation of T-cell factor signaling following activation of EP2 and EP4 prostanoid receptors by prostaglandin E2. *J Biol Chem* 2002; 277: 2614–2619.
- 19 Câmpean V, Theilig F, Paliege A, Breyer M, Bachmann S. Key enzymes for renal prostaglandin synthesis: site-specific expression in rodent kidney (rat, mouse). *Am J Physiol Renal Physiol* 2003; 285(1): F19–F32.
- 20 Sakurai M, Oishi K, Watanabe K. Localization of cyclooxygenases-1 and -2, and prostaglandin F synthase in human kidney and renal cell carcinoma. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 338(1): 82–86.
- 21 Harris RC, Breyer MD. Physiological regulation of cyclooxygenase-2 in the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001; 281(1): F1–F11.
- 22 Nørregaard R, Kwon TH, Frøkiær J. Physiology and pathophysiology of cyclooxygenase-2 and prostaglandin E2 in the kidney. *Kidney Res Clin Pract* 2015; 34(4): 194–200.
- 23 Ferguson S, Hébert RL, Laneville O. NS-398 upregulates constitutive cyclooxygenase-2 expression in the M-1 cortical collecting duct cell line. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10(11): 2261–2271.
- 24 Kis B, Snipes JA, Gaspar T, Lenzser G, Tulbert CD, Busija DW. Cloning of cyclooxygenase-1b (putative COX-3) in mouse. *Inflamm Res* 2006; 55(7): 274–278.
- 25 Bashir S, Elegunde B, Morgan WA. Inhibition of lipolysis: A novel explanation for the hypothermic actions of acetaminophen in non-febrile rodents. *Biochem Pharmacol* 2020; 172: 113774.
- 26 Schneider A, Zhang Y, Zhang M, Lu WJ, Rao R, Fan X, Redha R, Davis L, Breyer RM, Harris R, Guan Y, Breyer MD. Membrane-associated PGE synthase-1 (mPGES-1) is coexpressed with both COX-1 and COX-2 in the kidney. *Kidney Int* 2004; 65(4): 1205–1213.
- 27 Jia Z, Liu G, Downton M, Dong Z, Zhang A, Yang T. mPGES-1 deletion potentiates urine concentrating capability after water deprivation. *Am J Physiol Renal Physiol* 2012; 302(8): F1005–F1012.
- 28 Bek M, Nüsing R, Kowark P, Henger A, Mundel P, Pavenstädt H. Characterization of prostanoid receptors in podocytes. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10(10): 2084–2093.
- 29 Ishibashi R, Tanaka I, Kotani M, Muro S, Goto M, Sugawara A, Mukoyama M, Sugimoto Y, Ichikawa A, Narumiya S, Nakao K. Roles of prostaglandin E receptors in mesangial cells under high-glucose conditions. *Kidney Int* 1999; 56(2): 589–600.
- 30 Taub M, Parker R, Mathivanan P, Ariff MA, Rudra T. Antagonism of the prostaglandin E2 EP1 receptor in MDCK cells increases growth through activation of Akt and the epidermal growth factor receptor. *Am J Physiol Renal Physiol* 2014; 307(5): F539–F550.
- 31 Guan Y, Stillman BA, Zhang Y, Schneider A, Saito O, Davis LS, Redha R, Breyer RM, Breyer MD. Cloning and expression of the rabbit prostaglandin EP2 receptor. *BMC Pharmacol* 2002; 2: 14.
- 32 Jensen BL, Stubbe J, Hansen PB, Andreassen D, Skøtt O. Localization of prostaglandin E₂ EP2 and EP4 receptors in the rat kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001; 280(6): F1001–F1009.
- 33 Olesen ET, Fenton RA. Is there a role for PGE2 in urinary concentration? *J Am Soc Nephrol* 2013; 24(2): 169–178.
- 34 Kennedy CR, Zhang Y, Brandon S, Guan Y, Coffee K, Funk CD, Magnuson MA, Oates JA, Breyer MD, Breyer RM. Salt-sensitive hypertension and reduced fertility in mice lacking the prostaglandin EP2 receptor. *Nat Med* 1999; 5(2): 217–220.
- 35 Nasrallah R, Hassouneh R, Hébert RL. Chronic kidney disease: targeting prostaglandin E2 receptors. *Am J Physiol Renal Physiol* 2014; 307(3): F243–F250.

- 36 Breyer MD, Jacobson HR, Davis LS, Breyer RM. *In situ* hybridization and localization of mRNA for the rabbit prostaglandin EP3 receptor. *Kidney Int* 1993; 44(6): 1372–1378.
- 37 Breyer MD, Jacobson HR, Hebert RL. Cellular mechanisms of prostaglandin E2 and vasopressin interactions in the collecting duct. *Kidney Int* 1990; 38(4): 618–624.
- 38 Chabardès D, Brick-Ghannam C, Montégut M, Siaume-Perez S. Effect of PGE2 and alpha-adrenergic agonists on AVP-dependent cAMP levels in rabbit and rat CCT. *Am J Physiol* 1988; 255(1 Pt 2): F43–F48.
- 39 Hébert RL, Jacobson HR, Breyer MD. PGE2 inhibits AVP-induced water flow in cortical collecting ducts by protein kinase C activation. *Am J Physiol* 1990; 259(2 Pt 2): F318–F325.
- 40 Nadler SP, Zimpelmann JA, Hébert RL. PGE2 inhibits water permeability at a post-cAMP site in rat terminal inner medullary collecting duct. *Am J Physiol* 1992; 262(2 Pt 2): F229–F235.
- 41 Johnston HH, Herzog JP, Lauer DP. Effect of prostaglandin E1 on renal hemodynamics, sodium and water excretion. *Am J Physiol* 1967; 213(4): 939–946.
- 42 Hébert RL, Jacobson HR, Fredin D, Breyer MD. Evidence that separate PGE2 receptors modulate water and sodium transport in rabbit cortical collecting duct. *Am J Physiol* 1993; 265(5 Pt 2): F643–F650.
- 43 Anderson RJ, Berl T, McDonald KD, Schrier RW. Evidence for an *in vivo* antagonism between vasopressin and prostaglandin in the mammalian kidney. *J Clin Invest* 1975; 56(2): 420–426.
- 44 Baggaley E, Nielsen S, Marples D. Dehydration-induced increase in aquaporin-2 protein abundance is blocked by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010; 298(4): F1051–F1058.
- 45 Nørregaard R, Madsen K, Hansen PB, Bie P, Thavalingam S, Frøkiær J, Jensen BL. COX-2 disruption leads to increased central vasopressin stores and impaired urine concentrating ability in mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011; 301(6): F1303–F1313.
- 46 Soodvilai S, Jia Z, Wang MH, Dong Z, Yang T. mPGES-1 deletion impairs diuretic response to acute water loading. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009; 296(5): F1129–F1135.
- 47 Guan Y, Zhang Y, Breyer RM, Fowler B, Davis L, Hébert RL, Breyer MD. Prostaglandin E2 inhibits renal collecting duct Na⁺ absorption by activating the EP1 receptor. *J Clin Invest* 1998; 102(1): 194–201.
- 48 Nasrallah R, Zimpelmann J, Eckert D, Ghossein J, Geddes S, Beique JC, Thibodeau JF, Kennedy CRJ, Burns KD, Hébert RL. PGE2 EP1 receptor inhibits vasopressin-dependent water reabsorption and sodium transport in mouse collecting duct. *Lab Invest* 2018; 98(3): 360–370.
- 49 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.
- 50 Klusmann E, Tamma G, Lorenz D, Wiesner B, Maric K, Hofmann F, Aktories K, Valenti G, Rosenthal W. An inhibitory role of Rho in the vasopressin-mediated translocation of aquaporin-2 into cell membranes of renal principal cells. *J Biol Chem* 2001; 276(23): 20451–20457.
- 51 Fleming EF, Athirakul K, Oliverio MI, Key M, Goulet J, Koller BH, Coffman TM. Urinary concentrating function in mice lacking EP3 receptors for prostaglandin E2. *Am J Physiol* 1998; 275(6): F955–F961.
- 52 Hao S, DelliPizzi A, Quiroz-Munoz M, Jiang H, Ferreri NR. The EP3 receptor regulates water excretion in response to high salt intake. *Am J Physiol Renal Physiol* 2016; 311(4): F822–F829.
- 53 Li JH, Chou CL, Li B, Gavrilova O, Eisner C, Schnermann J, Anderson SA, Deng CX, Knepper MA, Wess J. A selective EP4 PGE2 receptor agonist alleviates disease in a new mouse model of X-linked nephrogenic diabetes insipidus. *J Clin Invest* 2009; 119(10): 3115–3126.
- 54 Olesen ET, Rützler MR, Moeller HB, Praetorius HA, Fenton RA. Vasopressin-independent targeting of aquaporin-2 by selective E-prostanoid receptor agonists alleviates nephrogenic diabetes insipidus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108(31): 12949–12954.
- 55 Olesen ET, Moeller HB, Assentoft M, MacAulay N, Fenton RA. The vasopressin type 2 receptor and prostaglandin receptors EP2 and EP4 can increase aquaporin-2 plasma membrane targeting through a cAMP-independent pathway. *Am J Physiol Renal Physiol* 2016; 311(5): F935–F944.
- 56 Gao M, Cao R, Du S, Jia X, Zheng S, Huang S, Han Q, Liu J, Zhang X, Miao Y, Kang J, Gustafsson JÅ, Guan Y. Disruption of prostaglandin E2 receptor EP4 impairs urinary concentration via decreasing aquaporin 2 in renal collecting ducts. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015; 112(27): 8397–8402.
- 57 Zusman RM, Keiser HR. Regulation of prostaglandin E2 synthesis by angiotensin II, potassium, osmolality, and dexamethasone. *Kidney Int* 1980; 17(3): 277–283.
- 58 Zusman RM. Prostaglandins, vasopressin, and renal water reabsorption. *Med Clin North Am* 1981; 65(4): 915–925.
- 59 Ausiello DA, Zusman RM. The role of calcium in the stimulation of prostaglandin synthesis by vasopressin in rabbit renal-medullary interstitial cells in tissue culture. *Biochem J* 1984; 220(1): 139–145.
- 60 Craven PA, DeRubertis FR. Effects of vasopressin and urea

- on Ca^{2+} -calmodulin-dependent renal prostaglandin E. *Am J Physiol* 1981; 241(6): F649–F658.
- 61 Kohan DE, Hughes AK. Autocrine role of endothelin in rat IMCD: inhibition of AVP-induced cAMP accumulation. *Am J Physiol* 1993; 265(1 Pt 2): F126–F129.
- 62 Han JS, Maeda Y, Ecelbarger C, Knepper MA. Vasopressin-independent regulation of collecting duct water permeability. *Am J Physiol* 1994; 266(1 Pt 2): F139–F146.
- 63 Rouse D, Leite M, Suki WN. ATP inhibits the hydrosmotic effect of AVP in rabbit CCT: evidence for a nucleotide P2u receptor. *Am J Physiol* 1994; 267(2 Pt 2): F289–F295.
- 64 Kohan DE, Padilla E. Endothelin-1 is an autocrine factor in rat inner medullary collecting ducts. *Am J Physiol* 1992; 263(4 Pt 2): F607–F612.
- 65 Lee JJ, Hung CC, Tsai JC, Chen HC. Endothelin-1 enhances superoxide and prostaglandin E2 production of isolated diabetic glomeruli. *Kaohsiung J Med Sci* 2010; 26(7): 350–356.
- 66 Sun R, Carlson NG, Hemmert AC, Kishore BK. P2Y2 receptor-mediated release of prostaglandin E2 by IMCD is altered in hydrated and dehydrated rats: relevance to AVP-independent regulation of IMCD function. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 289(3): F585–F592.
- 67 Kortenoeven ML, Fenton RA. Renal aquaporins and water balance disorders. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1840(5): 1533–1549.
- 68 Kortenoeven ML, Schweer H, Cox R, Wetzels JF, Deen PM. Lithium reduces aquaporin-2 transcription independent of prostaglandins. *Am J Physiol Cell Physiol* 2012; 302(1): C131–C140.
- 69 Zhang Y, Peti-Peterdi J, Heiney KM, Riquier-Brison A, Carlson NG, Müller CE, Ecelbarger CM, Kishore BK. Clopidogrel attenuates lithium-induced alterations in renal water and sodium channels/transporters in mice. *Purinergic Signal* 2015; 11(4): 507–518.
- 70 Allen HM, Jackson RL, Winchester MD, Deck LV, Allon M. Indomethacin in the treatment of lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus. *Arch Intern Med* 1989; 149(5): 1123–1126.
- 71 Kim GH, Choi NW, Jung JY, Song JH, Lee CH, Kang CM, Knepper MA. Treating lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus with a COX-2 inhibitor improves polyuria via upregulation of AQP2 and NKCC2. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; 294(4): F702–F709.
- 72 Jia Z, Wang H, Yang T. Mice lacking mPGES-1 are resistant to lithium-induced polyuria. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009; 297(6): F1689–F1696.