

靶向微粒体前列腺素 E₂ 合酶-1 的抗炎药物研究进展

季 爽, 陈丽红*

(大连医科大学医学科学研究院, 大连 116044)

摘 要 微粒体前列腺素 E₂ 合酶-1 (mPGES-1) 是介导前列腺素 E₂ (PGE₂) 产生的主要终末合成酶, 在炎症性疾病中起着至关重要的作用。与非甾体抗炎药相比, mPGES-1 抑制剂在阻断 PGE₂ 的产生方面具有更好的特异性和更高的安全性, 因此被认为是更具前景的抗炎药物。本文总结了 mPGES-1 分子在炎症和心血管疾病中的研究现状, 系统梳理了 mPGES-1 抑制剂的研究进展, 详细阐述了其在不同炎症性动物模型和炎症性疾病中的治疗作用, 并探讨了可能存在的挑战, 以期为后续抗炎药物的研发提供指引和参考。

关键词 非甾体抗炎药; 前列腺素 E₂; mPGES-1; 炎症性疾病

中图分类号 R363; R965 **文献标志码** A **文章编号** 1000-5048(2024)05-0697-11

doi: 10.11665/j.issn.1000-5048.2023032001

引用本文 季爽, 陈丽红. 靶向微粒体前列腺素 E₂ 合酶-1 的抗炎药物研究进展 [J]. 中国药科大学学报, 2024, 55(5): 697–707.

Cite this article as: Ji Shuang, CHEN Lihong. Research advances in microsomal prostaglandin E₂ synthase-1 targeted anti-inflammatory drugs[J]. *J China Pharm Univ*, 2024, 55(5): 697–707.

Research advances in microsomal prostaglandin E₂ synthase-1 targeted anti-inflammatory drugs

Ji Shuang, CHEN Lihong*

Advanced Institute for Medical Sciences, Dalian Medical University, Dalian 116044, China

Abstract Microsomal prostaglandin E₂ synthase 1 (mPGES-1), the main terminal synthase of prostaglandin E₂ (PGE₂), plays a crucial role in inflammatory diseases. Compared to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), mPGES-1 inhibitors are promising agents for their better specificity and higher safety. This article summarizes the research status of mPGES-1 in inflammation and cardiovascular diseases, systematically reviews the research progress of the development of mPGES-1 inhibitors, elaborates on their therapeutic effects in different inflammation animal models and inflammatory diseases, and discusses the possible existing challenges, aiming to provide some guidance and reference for the subsequent research of anti-inflammatory drugs.

Key words non-steroidal anti-inflammatory drugs; prostaglandin E₂; mPGES-1; inflammatory diseases

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 32071157, No.31900142); and the Doctoral Scientific Research Foundation of Liaoning Province (2020-BS-202)

慢性炎症反应是众多威胁人类健康疾病的共同发病机制, 包括癌症、心血管疾病、类风湿性关节炎和神经退行性疾病等。炎症反应诱发的细胞因子风暴也是导致 COVID-19 患者病情恶化甚至死亡的重要原因^[1-2]。流行病学研究显示, 近 30 年间

全球有大约 36 亿人患有慢性炎症性疾病。

研究发现, 前列腺素 (prostaglandins, PGs) 的生物合成在炎症反应中发挥重要作用。在各类前列腺素中, PGE₂ (prostaglandin E₂, PGE₂) 被认为是参与炎症反应的最重要脂质介质, 传统的非甾体抗炎

收稿日期 2023-03-20 * **通信作者** Tel: 0411-86118984 E-mail: lihong@dmu.edu.cn

基金项目 国家自然科学基金项目 (No. 32071157, No.31900142); 辽宁省科技厅博士科研启动基金计划项目 (2020-BS-202)

药 (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) 即主要针对 PGE₂ 合成上游途径的环氧合酶-1/2 (cyclooxygenases, COX-1/2) 而设计, 在全球被广泛用于各类炎症性疾病的治疗和发热疼痛症状的缓解。然而长期的临床使用发现包括阿司匹林、消炎痛、布洛芬在内的几乎所有经典的 NSAIDs 均能引起包括胃肠道^[3] 和心血管^[4] 等在内的严重临床不良反应。

微粒体前列腺素 E₂ 合酶-1 (microsomal prostaglandin E₂ synthase-1, mPGES-1) 是目前发现的唯一可诱导的介导促炎型 PGE₂ 产生的终末合成酶^[5], 对其靶向性抑制可只减少抑制 PGE₂ 的合成而不抑制其他前列腺素的产生, 因此被认为可保留非甾体抗炎药的临床益处, 且心血管风险较低, 在控制炎症相关疾病中可能具有更好的特异性和更高的安全性, 因此 mPGES-1 的选择性抑制剂有望成为新一代 NSAIDs 开发的新方向。本文总结了 mPGES-1 分子在多种炎症和心血管疾病中的作用, 并对 mPGES-1 靶向抑制剂的研究现状及其在不同动物模型和炎症疾病中的治疗作用进行综述, 为后续抗炎药物的研发提供借鉴和新思路。

1 mPGES-1 在炎症和心血管疾病中的作用

大量研究表明 mPGES-1 参与了多种炎症相关疾病进程。如, 在关节炎、疼痛研究方面, mPGES-1 在胶原诱导的小鼠模型和角叉菜胶诱导的大鼠模型的炎症发生部位均表达增加。敲除 mPGES-1 能明显改善胶原抗体诱导的小鼠关节炎模型的炎症和疼痛反应, 抑制血管翳形成和关节侵蚀, 使病变程度减轻。mPGES-1 也在骨关节炎患者的软骨和滑膜组织中表达, 在促炎因子诱导的体外软骨细胞中也表达增加^[6]。在骨关节炎患者的脂肪组织中异常表达的 mPGES-1 可能促进髌下脂肪垫的形成, 从而参与和影响骨关节炎的进程。除此之外, 在免疫诱导的小鼠发热过程中 mPGES-1 也发挥了重要作用, 研究表明 mPGES-1 缺失可明显减少 LPS 注射所引起的野生型小鼠 PGE₂ 的产生, 改善并缓解发热症状。另外, mPGES-1 也参与肿瘤的发生和疾病进程。有研究发现, 在体外癌细胞中敲减 mPGES-1 可延缓肿瘤的生长和增殖速度^[7]。小鼠缺失 mPGES-1 可使肿瘤相关巨噬细胞向 M1 型极化, 减少血管生成和肿瘤转移, 从而延缓肿瘤发病进程。因此抑制 mPGES-1 可望作为肿瘤的辅助

治疗方式, 通过多种免疫调节机制发挥抗癌作用^[8]。此外, mPGES-1 还参与神经炎症疾病^[9-10]、肝脏缺血/再灌注 (ischemia/reperfusion, I/R) 损伤、巨结肠病、肌腱疾病等多种炎症相关疾病, 并在术后疼痛缓解中发挥重要作用^[11]。

在心血管病研究方面, 与选择性抑制 COX-2 的 NSAIDs 相比, 选择性抑制 mPGES-1 不仅可能降低心血管事件的发生风险, 甚至可望延缓许多炎症性心血管疾病的进程。比如, mPGES-1 可能通过诱导 PGE₂ 的产生上调巨噬细胞中的基质金属蛋白酶-2/9 的表达水平, 加重动脉粥样硬化斑块的不稳定性。其也可能通过抑制铁死亡参与脑 I/R 损伤^[12]。研究进一步发现, 敲除 mPGES-1, 尤其是巨噬细胞选择性敲除, 则可有效缓解动脉粥样硬化, 减轻血管损伤反应, 减少动脉瘤的发生^[13-14], 降低应激后的心脏损伤, 并增加心肌梗死后的存活率^[15]。此外, 敲除 mPGES-1 还可通过增加 PGI₂ 的水平从而抑制动脉血栓的形成。敲除 mPGES-1 也可以减轻肥胖和肥胖相关的心血管损伤。由于实验小鼠的基因背景的差异, mPGES-1 在血压调节中的作用研究结果尚不完全统一, 但 2022 年 Steinmetz-Späh 等^[16] 报道, mPGES-1 抑制剂可以显著降低终末期肾衰病患者的外周血管阻力, 为 mPGES-1 抑制剂在临床高血压患者中的潜在应用提供了支持。综上, 尽管有报道认为 mPGES-1 敲除可能会加重心肌梗死或 I/R 损伤后的梗死面积^[17], 但综合分析本课题组认为, 靶向性抑制 mPGES-1, 尤其针对巨噬细胞 mPGES-1 的选择性抑制, 在心血管疾病患者中的应用安全性预期较高, 可望成为新型 NSAIDs 开发的强有力靶点。尽管目前针对如何将 mPGES-1 抑制剂靶向性输送到炎症局部的巨噬细胞, 而对其他组织或细胞不产生影响仍是一大挑战, 但有文献表明一种可注射的重组高密度脂蛋白纳米颗粒载体已成功地将他汀类药物特异地输送到动脉粥样斑块局部的巨噬细胞, 且达到了良好的治疗效果^[18]。因此, 有理由相信 NSAIDs 巨噬细胞靶向给药的技术瓶颈也有望突破。

2 mPGES-1 抑制剂的种类及研究现状

至今, 全球各实验室利用不同的实验方法, 共设计和报道了超过 1000 种潜在的 mPGES-1 抑制剂, 综合看来, 主要分为通过化学手段合成和改造的合成型抑制剂和从天然植物、药物中提取分离得

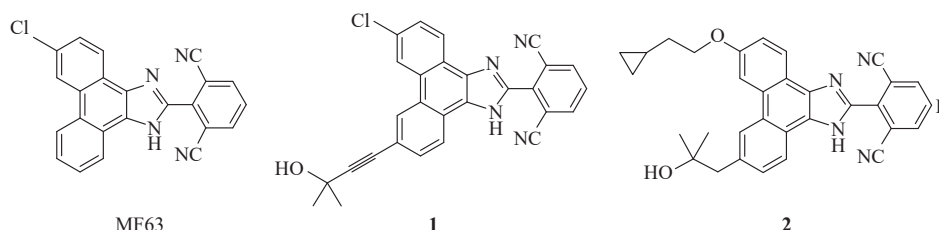
到的天然衍生物抑制剂两大类。

2.1 合成型抑制剂

许多不同结构的化合物均在体内和/或体外对 mPGES-1 具有抑制作用^[19], 尽管与之相关的综述性文献并不缺乏, 但在体研究的系统性整理此前并无详细报道。本文按照化学分类, 将各类合成型 mPGES-1 抑制剂的在体研究结果进行了系统性梳理。

2.1.1 菲咪唑类 MF63 是第 1 个报道的对 mPGES-1 具有良好抑制活性的 mPGES-1 抑制剂, 能选择性抑制人的 mPGES-1, 并在人全血检测(human whole blood assay, HWB)中抑制 PGE₂ 的生成。对豚鼠和人源化 mPGES-1 敲入小鼠的研究发现该化合物能

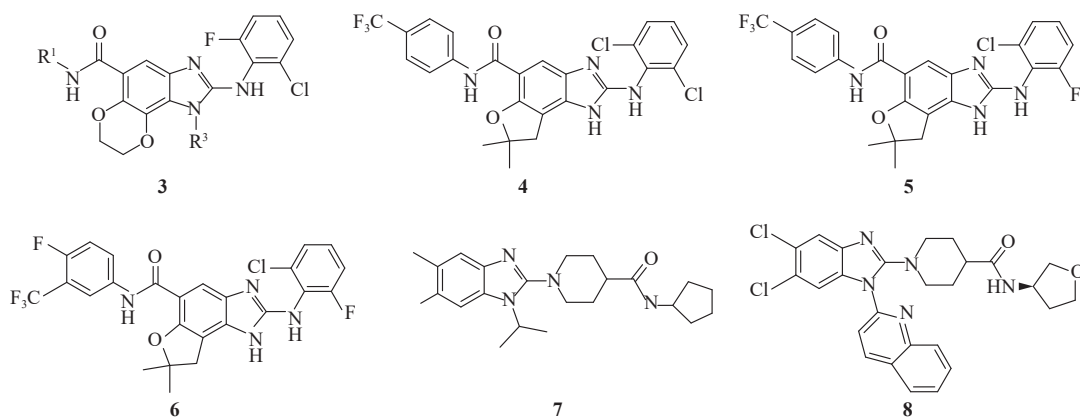
选择性地抑制 PGE₂ 的合成, 减轻脂多糖诱导的发热和碘乙酸引起的骨关节炎疼痛, 且不抑制其他种类前列腺素的合成, 不产生胃肠道副反应; 但其在血栓素 B₂ 和 LPS 诱导的人源化 mPGES-1 敲入小鼠的痛觉过敏中无显著改善作用。临床研究发现, MF63 处理可提高 EGFR 抑制剂厄洛替尼(erlotinib)在体内外治疗前列腺癌的作用效果^[20]。另外, 菲咪唑衍生物化合物 1 和化合物 2 也被证明能够有效抑制 mPGES-1 的表达, 具有更好的选择性和热稳定性, 且能显著提高豚鼠痛觉过敏模型的口服疗效。但之后关于此类 mPGES-1 抑制剂的研究没有后续报道。



2.1.2 苯并咪唑类 Muthukaman 等^[21]发现一些二噁烷融合的三环苯并 [d] 咪唑衍生物, 如化合物 3 能有效抑制人 mPGES-1 的酶活性, 具有良好的选择性、代谢稳定性和合理的口服药代动力学, 可显著减轻 LPS 诱导的热痛模型所引起的痛觉过敏反应。进一步合成的一系列呋喃融合的三环苯并 [d] 咪唑类似物, 化合物 4 和化合物 5 也同样具有 mPGES-1 酶的抑制作用。化合物 5 还具有很高的脑穿透率, 在大鼠、豚鼠、狗和食蟹猴上均有较好的药代动力学数据, 以及较高的口服生物利用度^[22]。一些由化合物 5 衍生的化合物, 化合物 6 等经实验鉴定后发现其同样具有良好的药代动力学特征、足够的中枢神经系统穿透性和较高的口服生物利用度, 且化合物 6 对脂多糖诱导的豚鼠急性疼痛和谷氨酸钠碘乙酸诱导的豚鼠骨痛有较好的治疗作用, 有望进入临床试验^[23]。化合物 7 也属于苯并咪唑类化合物, 研究显示其能够剂量依赖性地抑制人 mPGES-1 的酶活性, 抑制 A549 细胞中 PGE₂ 的合成, 且对重组大鼠 mPGES-1 同样具有抑制作用, 能显著减少 LPS 刺激下腹腔巨噬细胞中 PGE₂ 的生成。而且在 air-pouch 诱导的急性炎症性小鼠模型中, 它可以选择性地阻断 PGE₂ 的生成而不影响 TXB₂ 和 PGI₂ 的稳定代谢产物 6-keto PGF_{1α} 的生成。临床研究也发现, 化合物 7 能显著抑制去甲肾

上腺素引起的冠状动脉搭桥手术患者的内乳动脉和隐静脉的血管收缩, 而 IP 受体拮抗剂(CAY10441)和 COX-2 抑制剂(dup-697)则加重上述改变。此外, 化合物 7 处理可减少异种移植和转基因小鼠模型中神经母细胞瘤的肿瘤样增殖, 还能通过使 A549 肺癌细胞的蛋白表达谱向死亡状态转变, 从而抑制癌细胞增殖^[24]。其还可通过调节 CX3CL1 的表达参与急性炎症的消退过程^[25]。在肝脏 I/R 损伤研究中发现 mPGES-1 的表达在中性粒细胞和 Kupffer 细胞中显著增加, 同时 PGE₂ 的合成也明显增多。化合物 7 的处理能显著改善肝脏 I/R 损伤, 减轻肝脏炎症、坏死和氧化应激水平, 促进损伤后肝脏的修复。化合物 7 还能显著减少病变肌腱基质细胞和正常肌腱基质细胞中 PGE₂ 的生成, 同时使病变肌腱细胞中 6-keto-PGF_{1α} 的生成增加, 从而在肌腱疾病中发挥保护作用^[26]。由其衍生出的化合物 8 等同样在酶活性实验、A549 细胞实验和 HWB 实验中证实能有效抑制 mPGES-1 的活性, 且对绵羊 COX-1 和人重组 COX-2 无抑制作用, 并能在小鼠气囊模型中减少 PGE₂ 的表达, 改善角叉菜胶诱导的大鼠足爪肿胀^[27]。

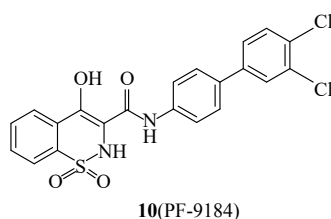
2.1.3 吲哚羧酸类 研究人员发现 mPGES-1 与 5-LOX 激活蛋白 (5-lipoxygenase-activating protein, FLAP) 具有同源性和相似性。因此发现 FLAP 抑制



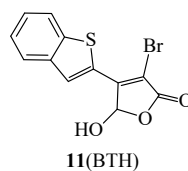
剂 MK886 对 mPGES-1 同样具有抑制功能,且能通过抑制 mPGES-1/PGE₂ 调节 EP2 受体与 actin 相关蛋白-2/3(actin-related proteins-2/3, ARP2/3)的表达水平,逆转细胞的异常表达和功能损伤^[28]。临床研究发现, mPGES-1 和 PGE₂ 诱导的炎症也在巨结肠症(hirschsprung disease, HSCR)中发挥重要作用, PGE₂ 能破坏细胞骨架并抑制细胞迁移,使用 MK886 处理能部分逆转受损的细胞形态,使功能得到部分恢复。通过对 MK886 的进一步改进,继而又合成了苯并 [g] 咪唑-3-羧酸盐,即化合物 **9**。该化合物能在 A549 细胞中抑制 PGE₂ 的生成,并能在一定程度上减轻大鼠胸膜炎模型和小鼠角叉菜胶诱导的足爪肿胀模型的炎症反应^[29]。

2.1.4 昔康类 苯并硫吡喃 S-二氧化物对人的 mPGES-1 具有一定的抑制作用,研究人员通过对其进行改造,发现并鉴定了化合物 **10**,也被称为 PF-9184,对人 mPGES-1 酶活性具有很强的抑制作用。在 IL-1 β 刺激的胎儿成纤维细胞中, PF-9184 也表现出良好的 mPGES-1 选择性,比 COX-1/2 酶高 238 倍,且对 6-keto-PGF_{1 α} 、PGF_{2 α} 和 TXB₂ 的产生几乎没有影响^[30]。细胞实验表明, PF-9184 可降低 PGE₂ 水平,且可抑制 NF- κ B/I κ B- α /COX-2/ mPGES-1/PPAR- γ 的异常表达,并减少大鼠角叉菜胶模型和 IL-17 刺激的小鼠背侧气囊模型中 PGE₂

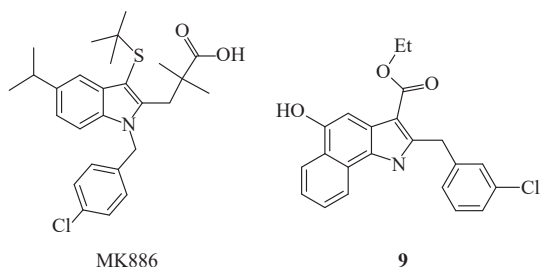
的产生^[31]。



2.1.5 γ -羟基丁烯内酯类 石油皂苷 M(petrosaspongiolide M)含有 γ -羟基丁烯内酯的支架结构,可抑制小鼠结肠炎模型的炎症反应,多个 PM 类似物聚集成化合物 **11**(BTH)。BTH 在 LPS 刺激的 RAW264.7 细胞中可显著抑制 PGE₂ 的产生。而且在上述细胞和酵母聚糖(zymosan)诱导的小鼠腹膜炎模型中, BTH 都仅抑制 mPGES-1 和 PGE₂ 的表达与合成,而对 COX-2 的表达无影响。BTH 还可通过选择性抑制胶原诱导的小鼠关节炎模型和酵母聚糖诱导的小鼠腹膜炎模型中 mPGES-1 的表达来改善和减轻炎症反应,显著降低关节炎发生率和关节炎评分,减少炎症细胞浸润、软骨侵蚀和蛋白多糖的丢失,同时使 PGE₂ 和白三烯 B₄ 的水平明显降低^[32]。



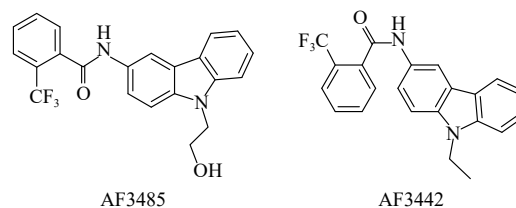
2.1.6 匹立尼酸类 Koeberle 等^[33] 基于匹立尼酸(pirinixic acid, PA)的结构得到了一系列 α 替代型衍生物,具有 mPGES-1 和 5-LOX 双抑制活性。其中化合物 **12** 具有很强的 mPGES-1 和 5-LOX 抑制能力,并能在细胞中抑制 PGE₂ 的生成,且不对



COX-1/2 产生抑制作用。YS121 也是一类 α 替代型匹立尼酸衍生物,在 LPS 刺激的人全血实验中可浓度依赖地抑制 PGE₂ 的合成,且在卡拉胶诱导的大鼠胸膜炎模型中显著抑制渗出物的形成和减少炎性细胞浸润。此外,化合物 **13** 也是一类 α -萘基匹立尼酸衍生物,对 mPGES-1 和 5-LOX 具有较强的选择性抑制作用,在 LPS 刺激的人全血实验中抑制 PGE₂ 的表达,而不影响 PGI₂ 和 TXB₂ 的表达^[34]。此外,化合物 **13** 在大鼠和狗体内都有良好的药代动力学表现。虽然部分上述抑制剂已在动物模型中得到证明,但它们在人体内的具体疗效和潜在不良反应尚不明确。

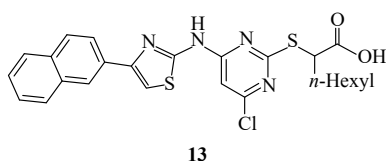
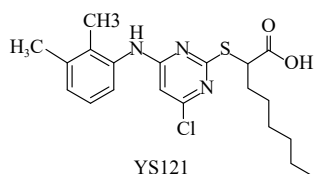
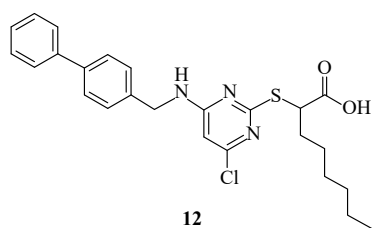
2.1.7 苯甲酰胺类 AF3485 是苯甲酰胺的衍生物,在 IL-1 β 刺激的 A549 细胞中能通过选择性地抑制 mPGES-1 显著减少 PGE₂ 的形成。体外研究显示,AF3485 能通过降低表皮生长因子受体和血管内皮生长因子的表达,减少小鼠皮肤癌细胞 A431 的异常增殖^[35],但目前尚没有该化合物相关的体内研究。AF3442 在 LPS 诱导的单核细胞中能够抑制 mPGES-1 的活性和 PGE₂ 的生成,在人全血实验中显著抑制 PGE₂ 的产生,而几乎不影响其他前列腺素合成酶的表达水平。此类化合物仍需要进一步的体内实验对其疗效和毒性进行深入研究。

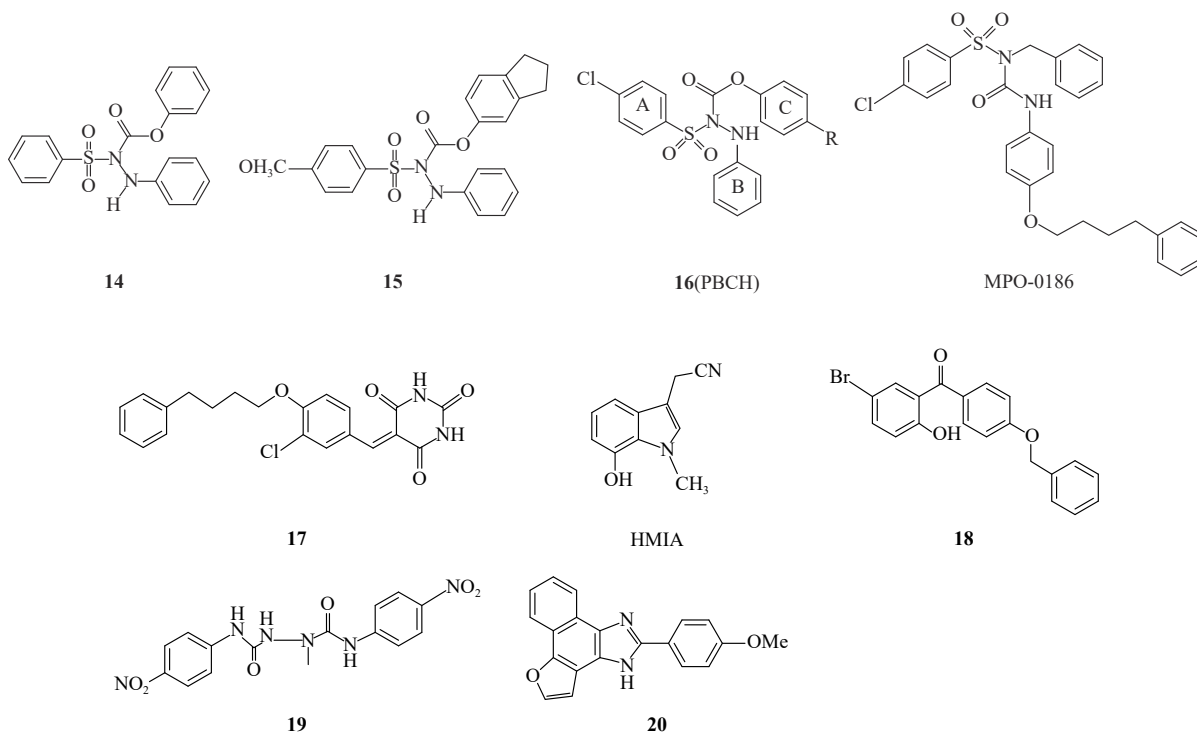
2.1.8 苯基磺酰肼类 通过高通量药物筛选策略,研究人员发现具有苯基磺酰肼核心的化合物 **14** 能



够通过抑制 mPGES-1 在 LPS 刺激的巨噬细胞中抑制 PGE₂ 的产生^[36]。通过对化合物 **14** 构效关系的进一步研究,发现化合物 **15** 对 mPGES-1 具有较强的抑制作用且能减少 LPS 诱导的 PGE₂ 的产生。进一步发现,化合物 **16** 后被命名为 PBCH,可显著抑制 RAW264.7 巨噬细胞和 A549 细胞中 PGE₂ 的生成,并在人全血实验中同样具有 PGE₂ 的抑制作用^[37]。动物实验也发现 PBCH 能通过降低淋巴细胞抗原 6 家族成员 G6D (lymphocyte antigen 6 family member G6D, Ly6g6d) 的 mRNA 水平、类风湿因子(rheumatoid factor, RF)的水平以及核因子 κ B 配体的受体激活剂(receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand, RANKL)与骨保护素(osteoprotegerin, OPG)比值,减轻大鼠佐剂性关节炎和卡拉胶刺激所引起的足爪肿胀,且在肝、肾及胃肠道方面无明显不良反应^[37]。另外, MPO-0186 是一类最近发现的 *n*-氨基苯基磺酰胺化合物,能选择性地有效抑制 mPGES-1 的表达,在 IL-1 β 刺激的 A549 细胞中对 PGE₂ 和 PGI₂ 都有一定的抑制作用^[38]。

2.1.9 其他种类化合物 除上述各类化合物外,还有很多通过虚拟筛选策略得到的其他骨架的化合物,同样具有 mPGES-1 的抑制作用。如从 MF63 衍生的化合物 **17** 同样能够抑制人 mPGES-1 的活性,对 COX-1/2 无抑制作用,它能够减少 PGE₂ 的释放从而降低小鼠气囊炎症模型(air-pouch)所引起的炎症反应,且最新的研究显示其能阻断血管紧张素 II 小鼠模型中腹主动瘤的疾病进展^[39]。另外,7-羟基-1-甲基吲哚-3-乙腈(HMIA)能通过抑制 mPGES-1 mRNA 的稳定性减少 LPS 诱导的 RAW 264.7 细胞中 PGE₂ 的产生,并减轻角叉菜胶诱导的大鼠足爪肿胀^[40]。另外还有化合物 **18**、化合物 **19**、化合物 **20** 等,均具有一定的 mPGES-1 抑制作用。综上,通过虚拟筛选手段能够有效获取多种新型 mPGES-1 抑制剂,但所获得化合物的抑制潜力和临床表现仍有待进一步验证和评价。





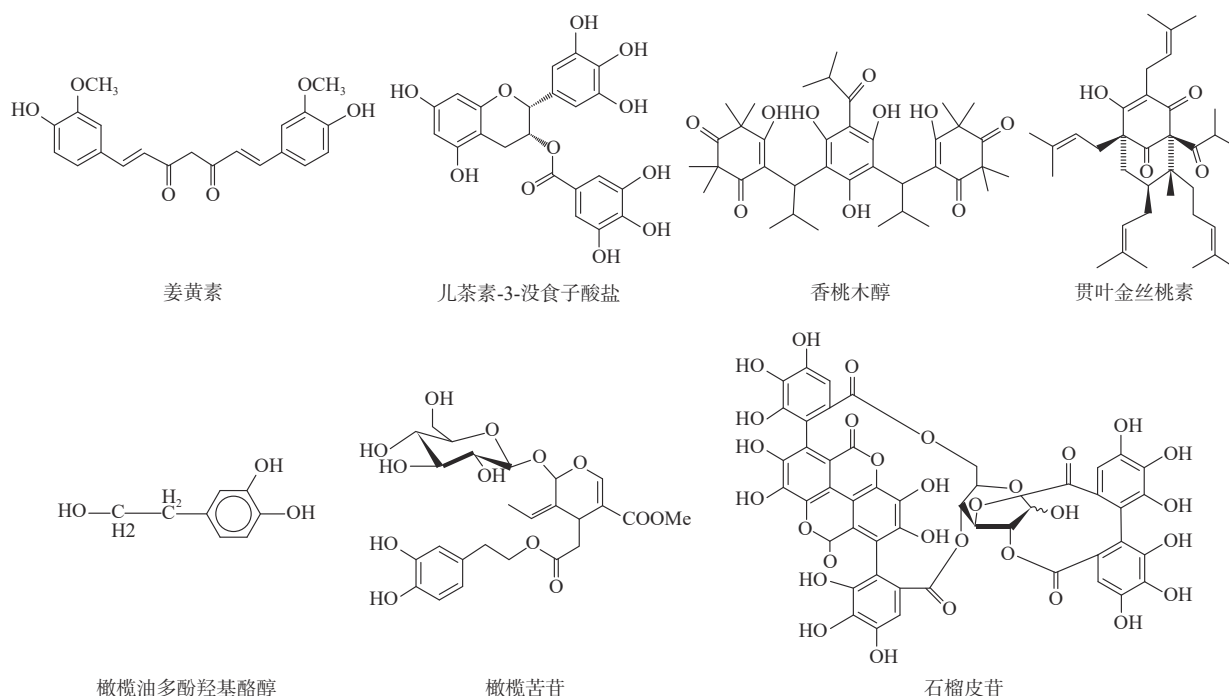
2.2 天然型抑制剂

对传统中药和植物药物进行筛选时也发现,许多具有抗炎作用的中药和植物药物都具有 mPGES-1 的抑制作用,本文按提取物分类将各类天然型 mPGES-1 抑制剂进行了整理。

2.2.1 酚类提取物 从姜黄中分离得到的酸性多酚化合物姜黄素(curcumin)能中度抑制 mPGES-1 的表达,通过对其进行细微的化学修饰得到的部分姜黄素戊烯基衍生物也具有明显的 mPGES-1 抑制作用。此外,一种从绿茶中提取的多酚成分儿茶素-3-没食子酸盐(epigallocatechin-3-gallate, EGCG),经人全血实验测定证实可有效减少 mPGES-1 和 PGE₂ 的生成,且不影响人源 COX-2 的产生^[41]。研究证实,使用 EGCG 治疗能够降低 LPS 刺激引起的小鼠骨质中 mPGES-1 的 mRNA 的表达和 PGE₂ 的产生。从香桃木提取的香桃木醇(myrtucommulone)和贯叶连翘提取的贯叶金丝桃素(hyperforin)也对 mPGES-1 具有抑制作用,香桃木醇在人全血实验和 A549 细胞中均能抑制 PGE₂ 的产生,且对羊 COX-1 和人重组 COX-2 无抑制作用^[42];金丝桃素可通过减少 PGE₂ 的表达改善角叉菜胶诱导的小鼠足爪肿胀和大鼠胸膜炎模型引起的炎症症状。另一项研究指出,橄榄油中提取的多酚化合物能在 LPS 处理的小鼠腹腔巨噬细胞中

减少过度表达的 mPGES-1、COX-2 和诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS),从而减轻炎症反应^[43]。另外也有研究指出橄榄油中提取的多酚羟基酪醇(hydroxytyrosol)能通过抑制 mPGES-1 的产生降低 PGE₂ 和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的表达,从而抑制肿瘤的生长和血管的生成^[44]。除此之外,橄榄中普遍存在的酚类成分橄榄苦苷(oleuropein)也能通过抑制 COX-2/mPGES-1 的表达减少 IL-1 β 处理的 SW982 细胞中 NF- κ B/I κ B- α 复合物的解离,从而发挥抗炎和抗氧化作用^[45]。另一种存在于石榴皮果实中多酚类提取物石榴皮苷(punicalagin)也能通过调节 NF- κ B/COX-2/mPGES-1/PGE₂ 通路减轻 LPS 诱导的小胶质细胞活化,从而减轻神经炎症^[46]。

2.2.2 萜类提取物 乳香提取物能通过降低 mPGES-1 和 PGE₂ 的表达,抑制人结肠癌细胞的增殖、血管生成、迁移和凋亡。其中乳香提取的乳香酸(boswellia acids)能降低 A549 细胞和人全血实验中 mPGES-1 和 PGE₂ 的表达,在卡拉胶诱导的小鼠足肿胀模型和大鼠胸膜炎模型中减轻炎症反应^[47]。另一种乳香提取的三萜酸(triterpene acids)也对 mPGES-1 具有较强的特异性抑制作用。此外,从木耳的根茎和根中分离得到的类倍半萜烯



(sesquiterpenoid)也被证实能在大鼠腹腔巨噬细胞和 RAW264.7 细胞中有效抑制 LPS 诱导的 mPGES-1 和 PGE₂ 的异常增加^[48]。

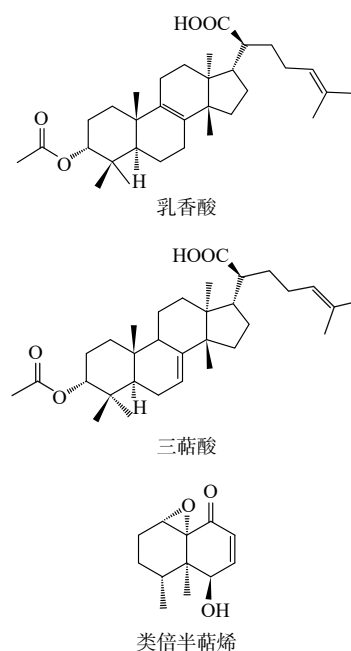
2.2.3 其他种类提取物 小檗的主要活性成分黄连素 (berberine) 可剂量依赖性抑制 Wistar 大鼠气囊模型中 PGE₂ 的生成, 且对 COX-1/2 酶活性无影响, 小檗碱也对 HeLa 细胞中 PGE₂ 的生成具有明显的抑制作用。鼠尾草衍生物鼠尾草酚 (carnosol, CS) 和鼠尾草酸 (carnosic acid, CA) 也对 mPGES-1 有较强的抑制作用, 但同时对 5-LOX 也表现出抑制作用。在 LPS 刺激的人全血实验中, 鼠尾草酸抑制 PGE₂ 的合成且不抑制其他前列腺素的合成; 细胞实验也证实其对 COX-1/2 活性没有影响。从益母草中提取的益母草碱 (leonurine) 可通过下调 COX-2、mPGES-1 和 PGE₂ 的水平显著降低尿酸钠单钠晶体 (monosodium urate crystal) 处理所引起的大鼠关节滑液的炎症反应。酸藤子酚 (embelin) 是白花酸藤果的活性成分, 对 mPGES-1 具有一定的抑制作用, 可浓度依赖地抑制 IL-1 β 作用下 A549 细胞中 PGE₂ 的生成, 但同时对 5-LOX 也有较强的抑制作用。从豆科植物补骨脂中提取的补骨脂二氢黄酮 (bavachin) 能抑制 LPS 诱导的小鼠 J774 巨噬细胞和小鼠腹腔巨噬细胞中 mPGES-1/PGE₂ 的产生^[49]。此外, 还有很多植物源化合物也被鉴定对 mPGES-1 和 PGE₂ 的生成具有抑制作用^[50], 但大

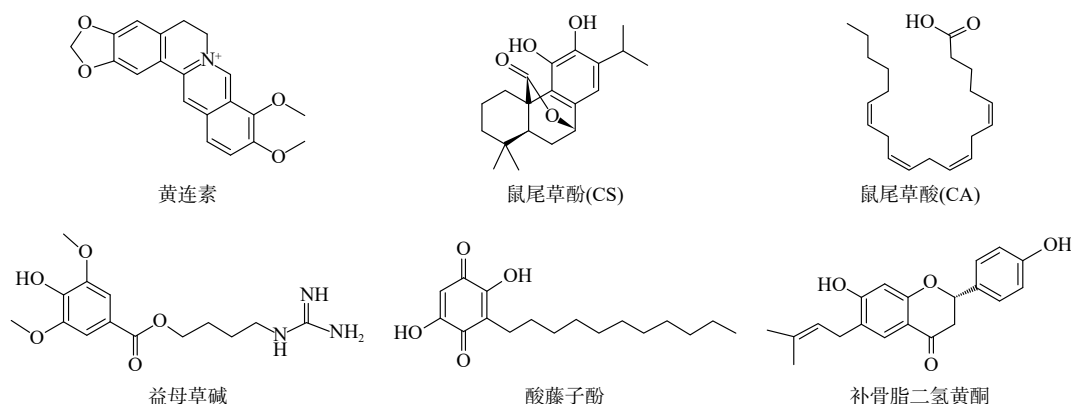
多数只是在体外评价, 很少有进入动物实验。

2.3 mPGES-1 抑制剂的临床试验现状

虽然 mPGES-1 抑制剂已有大量报道, 但进入临床试验的只有少数, 包括 LY3031207/LY3023703、GRC27864 以及 GS-248。

2.3.1 LY3031207 和 LY3023703 礼来公司开发的化合物 LY3031207 以及 LY3023703 在临床前试验中对 mPGES-1 具有良好的选择性抑制作用,





与塞来昔布相比可明显抑制重组 mPGES-1 蛋白的活化、减少人全血实验以及 A549 细胞中 PGE₂ 的产生, 但不抑制 PGI₂ 的形成, 也不影响 COX-1/2 和 mPGES-2 的功能。在 2013 年进行的 I 期临床试验中, LY3023703 不影响健康受试者体内的 PGI₂ 和 TXA₂ 的水平, 但多次增加 LY3031207 和 LY3023703 的剂量可导致药物性肝损伤, 可能是它们的活性代谢物与蛋白质共价结合使肝细胞受损并引发超敏反应, 由于严重的临床不良反应, 与之相关的研究在 I 期临床试验后终止。

2.3.2 GRC27864 格伦马克制药公司开发的 GRC27864, 也被称为 ISC 27864, 在临床前测试中可有效抑制 IL-1 β 诱导的 A549 细胞中 mPGES-1 的激活, 也在人、豚鼠和犬全血实验中抑制 PGE₂ 的释放, 且几乎不抑制 COX-1/2 和其他前列腺素的生成。在 I 期临床研究发现 GRC27864 可以剂量依赖地抑制可诱导型 PGE₂ 的产生, 对骨关节炎和炎性关节炎有明显的镇痛作用。目前正在进行 II 期临床试验, 用于评估中度骨关节炎疼痛患者的疗效和安全性, 试验包含 624 名年龄在 40~70 岁的男性和女性受试者, 为期 12 周, 但试验结果尚未公布^[51]。由于在 I 期临床试验中, GRC27864 能引起部分受试者产生头晕 (6.2%)、头痛 (6.2%) 和腹泻 (6.2%) 等不良反应, 因此可能限制了其未来的应用和发展。

2.3.3 GS-248 GS-248 也被称为 OX-MPI 和 BI 1029539。研究表明其能显著抑制人 mPGES-1 转基因小鼠离体脑毛细血管中 mPGES-1 的水平。口服 GS-248 可显著抑制持续癫痫状态下人 mPGES-1 转基因小鼠大脑中 mPGES-1 的表达。此外, 在来源化 mPGES-1 基因敲入小鼠中, GS-248 在 LPS 诱

导的急性炎症模型和盲肠结扎穿刺诱导的多微生物败血症模型中减少白细胞浸润和肺损伤, 使 TNF- α 、IL-1 β 和 PGE₂ 的水平显著降低, 且不抑制 PGI₂ 的合成^[52]。2020 年 GS-248 的 I 期非随机临床试验在英国完成, 第一阶段试验对禁食或喂养状态下单次口服 120 mg GS-248 脂质胶囊和干粉胶囊的药代动力学、安全性和耐受性进行了分析, GS-248 在禁食和饲喂条件下达最大血浆浓度的时间分别为 1.5 h 和 3 h, 单剂量 GS-248 服用后血浆半衰期分别为 10 和 16 h。虽然在 I 期临床试验中未观察到死亡或严重不良事件, 但干粉 GS-248 能引起贫血 (7.1%)、胀气 (7.1%)、头痛 (21.4%) 和鼻过敏反应, 而且脂质的 GS-248 在空腹状态下也能导致明显的头痛反应 (42.9%)。临床安全事件是现有 mPGES-1 抑制剂开发的共同难点。另外有些抑制剂虽然进入了临床试验, 但却被证明对疾病的治疗存在较大的选择性和局限性^[53]。在临床研究中, 寻找具有高效抑制功能且潜在风险极低的抗炎药物仍十分具有挑战性。

3 小结与展望

非甾体类抗炎药物的发现与开发大多基于对前列腺素生物合成的调控, 经典的针对环氧合酶 COX 的抑制剂, 包括对 COX1/2 非选择性 NSAIDs 抑制剂及 COX2 选择性抑制剂 COXIBs, 已被广泛用于多种炎症性疾病的临床治疗, 但由于胃肠道和心血管等诸多不良反应, 使其在应用上受到很大的限制。究其原因主要是因为上述抑制剂不仅阻断炎症性 PGE₂ 的生成, 而且也抑制了具有细胞保护功能的 PGI₂ 和其他 AA 代谢产物的形成。因此, NSAIDs 的研究靶点逐渐从 COXs 转为其下游的

其他靶点, 包括可诱导型 PGE₂ 终末合酶 mPGES-1, 参与 PGE₂ 分解的 15-羟前列腺素脱氢酶 (15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase, 15-PGDH) 以及 PGE₂ 的受体 EP 等。其中, 以 mPGES-1 为靶点的研究最为受到关注。动物实验结果表明, 选择性抑制 mPGES-1 不仅可能保留 COX2 选择性 NSAIDs 的抗炎功效, 而且心血管风险较低, 甚至可望用于治疗某些炎症性心血管疾病, 如动脉粥样硬化。虽然越来越多的化合物或天然产物被证明可能通过靶向抑制 mPGES-1 而减轻炎症反应, 然而目前尚无被批准临床使用的 mPGES-1 抑制剂^[54]。除与药物本身的分子结构、理化性质和药代动力学的差异有关外, 由于在人和啮齿类动物中 mPGES-1 的蛋白结构存在一定程度的种属差异, 且 mPGES-1 与其他蛋白如微粒体谷胱甘肽-S-转移酶 (microsomal glutathione-S-transferase, GST)-1 和蛋白酪氨酸激酶 2β (protein tyrosine kinase 2 beta, PTK2B) 的结构相似, 使多数潜在 mPGES-1 靶向性抑制剂的临床前期研究也更具挑战性。使用人源化 mPGES-1 敲入小鼠对现有潜在抑制剂进行体内性能评价, 并进一步深入解析 mPGES-1 在炎症相关疾病中的作用对以 mPGES-1 为靶点的抗炎药物研发至关重要。

References

- [1] Hoxha M. What about COVID-19 and arachidonic acid pathway[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2020, **76**(11): 1501-1504.
- [2] Ragab D, Salah Eldin H, Taeimah M, et al. The COVID-19 cytokine storm; what we know so far[J]. *Front Immunol*, 2020, **11**: 1446.
- [3] Mazaleuskaya LL, Ricciotti E. Druggable prostanoid pathway[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, **1274**: 29-54.
- [4] Ahmadi M, Bekeschus S, Weltmann KD, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: recent advances in the use of synthetic COX-2 inhibitors[J]. *RSC Med Chem*, 2022, **13**(5): 471-496.
- [5] Neuschäfer-Rube F, Schön T, Kahnt I, et al. LDL-dependent regulation of TNFα/PGE₂ induced COX-2/mPGES-1 expression in human macrophage cell lines[J]. *Inflammation*, 2023, **46**(3): 893-911.
- [6] Tuure L, Hämäläinen M, Nummenmaa E, et al. Downregulation of microsomal prostaglandin E synthase-1 (mPGES-1) expression in chondrocytes is regulated by MAP kinase phosphatase-1 (MKP-1)[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, **71**: 139-143.
- [7] Terzuoli E, Costanza F, Ciccone V, et al. mPGES-1 as a new target to overcome acquired resistance to gefitinib in non-small cell lung cancer cell lines[J]. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 2019, **143**: 106344.
- [8] Wang C, Li SL, Wang Y, et al. Targeting IRS-1/mPGES-1/NOX2 to inhibit the inflammatory response caused by insulin-like growth factor-I-induced activation of NF-κB and NLRP3 in cancer cells[J]. *Vet Comp Oncol*, 2020, **18**(4): 689-698.
- [9] Sluter MN, Li QQ, Yasmen N, et al. The inducible prostaglandin E synthase (mPGES-1) in neuroinflammatory disorders[J]. *Exp Biol Med*, 2023, **248**(9): 811-819.
- [10] Sluter MN, Bhuniya R, Yuan XR, et al. Novel, brain-permeable, cross-species benzothiazole inhibitors of microsomal prostaglandin E synthase-1 (mPGES-1) dampen neuroinflammation *in vitro* and *in vivo*[J]. *ACS Pharmacol Transl Sci*, 2023, **6**(4): 587-599.
- [11] Stewart MJ, Weaver LM, Ding K, et al. Analgesic effects of a highly selective mPGES-1 inhibitor[J]. *Sci Rep*, 2023, **13**(1): 3326.
- [12] Xu YF, Liu Y, Li KX, et al. COX-2/PGE₂ pathway inhibits the ferroptosis induced by cerebral ischemia reperfusion[J]. *Mol Neurobiol*, 2022, **59**(3): 1619-1631.
- [13] Yang GR, Chen LH. An update of microsomal prostaglandin E synthase-1 and PGE₂ receptors in cardiovascular health and diseases[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, **2016**: 5249086.
- [14] Weaver LM, Loftin CD, Zhan CG. Development of pharmacotherapies for abdominal aortic aneurysms[J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2022, **153**: 113340.
- [15] Chen LH, Yang GR, Jiang TT, et al. Myeloid cell mPGES-1 deletion attenuates mortality without affecting remodeling after acute myocardial infarction in mice[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2019, **370**(1): 18-24.
- [16] Steinmetz-Späh J, Arefin S, Larsson K, et al. Effects of microsomal prostaglandin E synthase-1 inhibition on resistance artery tone in patients with end stage kidney disease[J]. *Br J Pharmacol*, 2022, **179**(7): 1433-1449.
- [17] Zhu LY, Xu CS, Huo XY, et al. The cyclooxygenase-1/mPGES-1/endothelial prostaglandin EP4 receptor pathway constrains myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. *Nat Commun*, 2019, **10**(1): 1888.
- [18] Duivenvoorden R, Tang J, Cormode DP, et al. A statin-loaded reconstituted high-density lipoprotein nanoparticle inhibits atherosclerotic plaque inflammation[J]. *Nat Commun*, 2014, **5**: 3065.
- [19] Dos Santos Nascimento IJ, de Aquino TM, da Silva Júnior EF. Computer-aided drug design of anti-inflammatory agents targeting microsomal prostaglandin E₂ synthase-1 (mPGES-1)[J]. *Curr Med Chem*, 2022, **29**(33): 5397-5419.
- [20] Finetti F, Terzuoli E, Giachetti A, et al. mPGES-1 in prostate cancer controls stemness and amplifies epidermal growth factor

- receptor-driven oncogenicity[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2015, **22**(4): 665-678.
- [21] Muthukaman N, Deshmukh S, Sarode N, *et al.* Discovery of 2-((2-chloro-6-fluorophenyl)amino)-N-(3-fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl)-1-methyl-7, 8-dihydro-1H-[1, 4]dioxino[2', 3': 3, 4]benzo[1, 2-d]imidazole-5-carboxamide as potent, selective and efficacious microsomal prostaglandin E₂ synthase-1 (mPGES-1) inhibitor[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2016, **26**(24): 5977-5984.
- [22] Muthukaman N, Tambe M, Deshmukh S, *et al.* Discovery of furan and dihydrofuran-fused tricyclic benzo[d]imidazole derivatives as potent and orally efficacious microsomal prostaglandin E synthase-1 (mPGES-1) inhibitors: part-1[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2017, **27**(23): 5131-5138.
- [23] Muthukaman N, Deshmukh S, Tambe M, *et al.* Alleviating CYP and hERG liabilities by structure optimization of dihydrofuran-fused tricyclic benzo[d]imidazole series - Potent, selective and orally efficacious microsomal prostaglandin E synthase-1 (mPGES-1) inhibitors: part-2[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2018, **28**(7): 1211-1218.
- [24] Bergqvist F, Ossipova E, Idborg H, *et al.* Inhibition of mPGES-1 or COX-2 results in different proteomic and lipidomic profiles in A549 lung cancer cells[J]. *Front Pharmacol*, 2019, **10**: 636.
- [25] Rapp P, Rösser S, Maul P, *et al.* Inhibition of mPGES-1 attenuates efficient resolution of acute inflammation by enhancing CX3CL1 expression[J]. *Cell Death Dis*, 2021, **12**(2): 135.
- [26] Bergqvist F, Carr AJ, Wheway K, *et al.* Divergent roles of prostacyclin and PGE₂ in human tendinopathy[J]. *Arthritis Res Ther*, 2019, **21**(1): 74.
- [27] Larsson K, Steinmetz J, Bergqvist F, *et al.* Biological characterization of new inhibitors of microsomal PGE synthase-1 in pre-clinical models of inflammation and vascular tone[J]. *Br J Pharmacol*, 2019, **176**(24): 4625-4638.
- [28] Wu F, Wen ZC, Zhi ZK, *et al.* MPGES-1 derived PGE₂ inhibits cell migration by regulating ARP2/3 in the pathogenesis of Hirschsprung disease[J]. *J Pediatr Surg*, 2019, **54**(10): 2032-2037.
- [29] Koeberle A, Haberl EM, Rossi A, *et al.* Discovery of benzo[g]indol-3-carboxylates as potent inhibitors of microsomal prostaglandin E(2) synthase-1[J]. *Bioorg Med Chem*, 2009, **17**(23): 7924-7932.
- [30] Wang J, Limburg D, Carter J, *et al.* Selective inducible microsomal prostaglandin E₂ synthase-1 (mPGES-1) inhibitors derived from an oxycam template[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2010, **20**(5): 1604-1609.
- [31] Raucci F, Saviano A, Casillo GM, *et al.* IL-17-induced inflammation modulates the mPGES-1/PPAR- γ pathway in monocytes/macrophages[J]. *Br J Pharmacol*, 2022, **179**(9): 1857-1873.
- [32] Guerrero MD, Aquino M, Bruno I, *et al.* Anti-inflammatory and analgesic activity of a novel inhibitor of microsomal prostaglandin E synthase-1 expression[J]. *Eur J Pharmacol*, 2009, **620**(1/2/3): 112-119.
- [33] Koeberle A, Rossi A, Zettl H, *et al.* The molecular pharmacology and *in vivo* activity of 2-(4-chloro-6-(2, 3-dimethylphenylamino)pyrimidin-2-ylthio)octanoic acid (YS121), a dual inhibitor of microsomal prostaglandin E₂ synthase-1 and 5-lipoxygenase[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2010, **332**(3): 840-848.
- [34] Hieke M, Greiner C, Thieme TM, *et al.* A novel class of dual mPGES-1/5-LO inhibitors based on the α -naphthyl pirinixic acid scaffold[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2011, **21**(5): 1329-1333.
- [35] Finetti F, Terzuoli E, Bocci E, *et al.* Pharmacological inhibition of microsomal prostaglandin E synthase-1 suppresses epidermal growth factor receptor-mediated tumor growth and angiogenesis[J]. *PLoS One*, 2012, **7**(7): e40576.
- [36] dos Santos LD, Froes TQ, Contin de Melo MC, *et al.* Triazolphenyl antipyretic derivatives inhibit mPGES-1 mRNA levels in LPS-induced RAW 264.7 macrophage cells[J]. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem*, 2021, **20**(3): 271-281.
- [37] Lee HH, Moon Y, Shin JS, *et al.* A novel mPGES-1 inhibitor alleviates inflammatory responses by downregulating PGE₂ in experimental models[J]. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 2019, **144**: 106347.
- [38] Kim M, Kim G, Kang MJ, *et al.* Discovery of N-amido-phenyl-sulfonamide derivatives as novel microsomal prostaglandin E₂ synthase-1 (mPGES-1) inhibitors[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2021, **41**: 127992.
- [39] Weaver LM, Stewart MJ, Ding K, *et al.* A highly selective mPGES-1 inhibitor to block abdominal aortic aneurysm progression in the angiotensin mouse model[J]. *Sci Rep*, 2024, **14**(1): 6959.
- [40] Shin JS, Choi HE, Kim SD, *et al.* Anti-inflammatory effects of 7-hydroxyl-1-methylindole-3-acetonitrile, a synthetic arvelxin derivative, on the macrophages through destabilizing mPGES-1 mRNA and suppressing NF- κ B activation[J]. *Chem Biol Interact*, 2014, **224**: 68-77.
- [41] Koeberle A, Bauer J, Verhoff M, *et al.* Green tea epigallocatechin-3-gallate inhibits microsomal prostaglandin E(2) synthase-1[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, **388**(2): 350-354.
- [42] Koeberle A, Pollastro F, Northoff H, *et al.* Myrtucommulone, a natural acylphloroglucinol, inhibits microsomal prostaglandin E(2) synthase-1[J]. *Br J Pharmacol*, 2009, **156**(6): 952-961.
- [43] Cárdeno A, Sánchez-Hidalgo M, Aparicio-Soto M, *et al.* Extra virgin olive oil polyphenolic extracts downregulate inflammatory responses in LPS-activated murine peritoneal macrophages suppressing NF κ B and MAPK signalling pathways[J]. *Food*

- Funct*, 2014, **5**(6): 1270-1277.
- [44] Terzuoli E, Donnini S, Giachetti A, *et al*. Inhibition of hypoxia inducible factor-1 α by dihydroxyphenylethanol, a product from olive oil, blocks microsomal prostaglandin-E synthase-1/vascular endothelial growth factor expression and reduces tumor angiogenesis[J]. *Clin Cancer Res*, 2010, **16**(16): 4207-4216.
- [45] Castej3n ML, Rosillo M3, Montoya T, *et al*. Oleuropein down-regulated IL-1 β -induced inflammation and oxidative stress in human synovial fibroblast cell line SW982[J]. *Food Funct*, 2017, **8**(5): 1890-1898.
- [46] Olajide OA, Kumar A, Velagapudi R, *et al*. Punicalagin inhibits neuroinflammation in LPS-activated rat primary microglia[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2014, **58**(9): 1843-1851.
- [47] Siemoneit U, Koeberle A, Rossi A, *et al*. Inhibition of microsomal prostaglandin E₂ synthase-1 as a molecular basis for the anti-inflammatory actions of boswellic acids from frankincense[J]. *Br J Pharmacol*, 2011, **162**(1): 147-162.
- [48] Lio CK, Luo JF, Shen XY, *et al*. Nardosinane N suppresses LPS-induced macrophage activation by modulating the Nrf2 pathway and mPGES-1[J]. *Biochem Pharmacol*, 2020, **173**: 113639.
- [49] Hung YL, Wang SC, Suzuki K, *et al*. Bavachin attenuates LPS-induced inflammatory response and inhibits the activation of NLRP3 inflammasome in macrophages[J]. *Phytomedicine*, 2019, **59**: 152785.
- [50] Huang QQ, Lai TL, Wang Q, *et al*. mPGES-1 inhibitor discovery based on computer-aided screening: pharmacophore models, molecular docking, ADMET, and MD simulations[J]. *Molecules*, 2023, **28**(16): 6059.
- [51] Zhang YY, Yao YD, Luo JF, *et al*. Microsomal prostaglandin E₂ synthase-1 and its inhibitors: molecular mechanisms and therapeutic significance[J]. *Pharmacol Res*, 2022, **175**: 105977.
- [52] Gurusamy M, Nasser S, Rampa DR, *et al*. Inhibition of microsomal prostaglandin E synthase-1 ameliorates acute lung injury in mice[J]. *J Transl Med*, 2021, **19**(1): 340.
- [53] Tornling G, Edenius C, Pauling JD, *et al*. A phase 2 trial investigating the efficacy and safety of the mPGES-1 inhibitor vipoglanstat in systemic sclerosis-related Raynaud's[J]. *Rheumatology*, 2024keae049.
- [54] Bergqvist F, Morgenstern R, Jakobsson PJ. A review on mPGES-1 inhibitors: from preclinical studies to clinical applications[J]. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 2020, **147**: 106383.