

脂氧素与代谢性疾病的研究进展

王丽珠¹, 龙 璠¹, 钟晓武², 李九龙¹

(1. 南充市高坪区人民医院检验科, 四川省南充市 637100; 2. 川北医学院转化医学研究中心, 四川省南充市 637000)

[关键词] 脂氧素; 代谢性疾病; 炎症; 生物学作用

[摘要] 脂氧素(LX)是体内重要的内源性脂质抗炎介质,来源于花生四烯酸,具有抗炎和促炎症消退的作用。近年来,LX在糖尿病、肥胖、心血管疾病等代谢性疾病中的作用引起广泛关注。为此,本文就LX的生物学作用,以及其在代谢性疾病中的研究进展做一简要综述。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

The research progress of lipoxin and metabolic diseases

WANG Lizhu¹, LONG Fan¹, ZHONG Xiaowu², LI Jiulong¹

(1. Department of Clinical Laboratory, the Gaoping District People's Hospital of Nanchong, Nanchong, Sichuan 637100, China; 2. Research Center for Transformation of Medical Studies, North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan 637000, China)

[KEY WORDS] lipoxin; metabolic diseases; inflammation; biological effects

[ABSTRACT] Lipoxins (LX), metabolites of arachidonic acid, are one of the most important endogenous lipid mediators which initiate inhibition in inflammatory reaction as well as promote extinction of inflammation resolution. Nowadays, the role of LX in diabetes, obesity, cardiovascular disease and other metabolic diseases has attracted wide attention. Therefore, this paper reviews the biological function of LX and its research progress in metabolic diseases.

代谢性疾病是由体内氨基酸、脂质及糖代谢紊乱而引发的一类疾病,包括糖尿病、肥胖症、高血压、高血脂、高尿酸血症等及其引发的心脑血管疾病,慢性炎症反应是其主要特征之一。脂氧素(lipoxin, LX)作为体内重要的内源性脂质抗炎介质,具有抗炎促炎症消退、抗氧化、调节免疫反应、促进细胞损伤修复等作用,其广泛的生物活性在体内代谢过程中发挥着重要作用,且参与多种代谢性疾病的发生与发展。

1 脂氧素及其生物学作用

1.1 脂氧素的合成

脂氧素由 Serhan 等^[1]于 1984 年在人类白细胞中发现,来源于花生四烯酸(arachidonic acid, AA)、经脂氧合酶(lipoxygenases, LOX)催化合成的一类

具有生物活性的物质。主要包括脂氧素 A4(lipoxin A4, LXA4)与脂氧素 B4(lipoxin B4, LXB4), LXA4 和 LXB4 是位置异构体。脂氧素合成途径主要是通过:①由外周血的中性粒细胞与血小板相互作用,经 5-LOX 和 12-LOX 连续氧化催化,形成内源性的脂氧素。②活化的白细胞可以通过利用 15-LOX 催化 AA 形成 15S-羟过氧化二十碳四烯酸(15-HPETE)或 15S-羟二十碳四烯酸(15-HETE),再经 5-LOX 催化形成脂氧素。③阿司匹林诱导形成的脂氧素(aspirin-triggered lipoxins, ALT),即阿司匹林作用于环氧化酶 2(COX-2)使其乙酰化,再催化形成 LX 差向异构体,也称为阿司匹林触发的 15-epi-LX^[2-3]。

1.2 脂氧素的失活

LX 在炎症状态下迅速产生,继而发挥生物学作用,然后被酶解失活,灭活 LX 的主要酶是存在于单

[收稿日期] 2019-09-03

[修回日期] 2019-10-27

[基金项目] 四川省科技厅应用基础项目(2017JY0151);南充市市校科技战略合作项目(18SXHZ0513)

[作者简介] 王丽珠,硕士,检验技师,研究方向为高尿酸血症的基础与临床研究,E-mail 为 372179392@qq.com。通信作者 李九龙,硕士,检验主管技师,研究方向为高尿酸血症的基础与临床研究,E-mail 为 78522927@qq.com。

核细胞中的 15-羟基前列腺素和 15-氧前列腺素-13-还原酶,其通过 C-15 位的脱氢和 C-20 位的氧化对脂氧素进行代谢降解反应^[4]。

1.3 脂氧素受体

目前所知的脂氧素受体主要有 3 种: LXA4 受体 (ALX)、半胱氨酸白三烯受体 (cysteinyl leukotriene receptor, CysLT) 及芳香烃受体 (aryl hydrocarbon receptor, AhR), 其中 ALX 是 LX 作用最主要的受体。LXA4 受体属于趋化受体家族, 并与 19 号染色体上的甲酰肽受体簇结合, 它最初被命名为 1 型甲酰肽受体 (FPR1), 因该受体以高亲和力和立体选择性与 LXA4 和 ATL 结合, 且 LXA4 是炎症过程中该受体最有效的激动剂, 后被重新命名为 ALX。ALX 属 G 蛋白偶联受体, 具有特异性信号传导途径, LXA4 是 ALX 的高度立体特异性配体。LXA4、ATL 及其代谢稳定类似物通过激活特异性受体 ALX 引发细胞应答并调节体内白细胞运输^[5]。

1.4 脂氧素的生物学作用及相关信号通路

脂氧素与受体结合后通过调控相关信号通路进而发挥广泛的生物学作用。①抗炎促炎症消退作用。既往研究证实, 一方面 LX 能够抑制促炎信号通路 (如 NF- κ B、AP-1 等), 从而减少中性粒细胞在炎症部位的趋化、黏附和渗出, 促进巨噬细胞向炎症部位聚集和发挥吞噬作用^[6-8]。另一方面, LX 还能够抑制血管内皮生长因子 (VEGF) 诱导的蛋白激酶 B 及磷脂酶 C (PLC- α) 的磷酸化, 从而下调促炎因子的表达^[9]。②抗氧化作用。LX 通过促进核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2) 核转位及其下游抗氧化酶基因如醌氧化还原酶 (NQO1)、血红素加氧酶 1 (HO-1) 等的表达, 上调抗氧化酶超氧化物歧化酶 (SOD) 和谷胱甘肽过氧化物酶 (GPx) 的表达, 进而发挥强大的抗氧化作用^[10-12]。③免疫调节作用。LX 可通过抑制 NF- κ B 核转位干预抗原提呈细胞的功能和成熟状态, 抑制 T 细胞等免疫细胞的功能, 从而发挥免疫负性调节作用^[13-14]。近年来的研究还指出, 脂氧素可通过调节转录激活因子 3 (STAT-3)、Akt1 和 NF- κ B 等信号转导通路, 进而抑制 TNF- α 、IL-6、IL-8 等炎症因子的表达, 减少细胞凋亡数目, 从而改善心、脑、肾缺血再灌注损伤^[15-17]。脂氧素的以上生物学作用还可减弱癌细胞的侵袭, 具有抑制癌症发展的潜力^[18]; 在抗组织纤维化中也具有重要作用^[19]。

2 脂氧素与代谢性疾病

2.1 脂氧素与糖尿病

糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 是一种胰岛素分泌缺陷或作用障碍所致的以高血糖为特征的代谢性疾病。Das^[20]认为脂氧素 A4 可能是 DM 的内源性拮抗因子, 低水平的 LXA4 可能参与糖尿病的发生。Das^[21]在动物实验研究中提出, 1 型糖尿病是由于过度产生的促炎细胞因子如 IL-6、TNF- α 等接近胰腺 β 细胞, 造成胰腺 β 细胞的自身免疫性破坏。2 型糖尿病是由于高脂肪、高热量饮食而导致 IL-6 和 TNF- α 等过量产生, 体循环中过量的促炎细胞因子继而增加外周胰岛素的抵抗。脂氧素 A4 作为体内重要的抗炎因子, 可以抑制 IL-6 和 TNF- α 等促炎细胞因子的产生, 从而起到抗糖尿病作用。Han 等^[15]在动物实验中发现, 脂氧素 A4 可使糖尿病大鼠模型局灶性脑缺血再灌注损伤后的梗塞体积减小, 具有较强的神经保护作用, 其作用机制可能与脂氧素 A4 抑制 TNF- α 、NF- κ B 的表达有关。Brennan 等^[22]通过将 LX 注入到经链脲佐菌素处理过的糖尿病肾病小鼠模型腹腔内, 发现减轻了糖尿病诱发的蛋白尿、系膜扩张和胶原沉积; TGF- β 在糖尿病肾病的发生发展中起重要作用, LX 通过抑制 TGF- β 的表达, 调节糖尿病小鼠模型中激活的转录因子, 可减轻肾脏的纤维化, 从而减轻糖尿病的并发症。国内的一些临床研究指出, ①脂氧素 A4 为早期糖尿病肾病的独立影响因素, LXA4 与糖化血红蛋白、胰岛素抵抗指数、肌酐、尿素等有相关性。LXA4 水平在早期糖尿病肾病患者血清中降低, 提示低水平 LXA4 可能通过对糖代谢的影响参与早期糖尿病肾脏疾病的发生^[23]。②低水平 LXA4 可能是糖尿病视网膜病变的危险因素, 糖尿病视网膜病变患者血清 LXA4 水平降低, LXA4 与 VEGF 呈负相关, VEGF 是重要的视网膜促新生血管因子之一^[24]。综上, 脂氧素与糖尿病及并发症的发生发展密切相关, 深入研究 LXA4 对糖尿病及并发症的防治具有重要意义。

2.2 脂氧素与肥胖

肥胖被认为是全身性疾病独立的危险因素, 包括糖尿病、肝硬化和慢性肾病等^[25]。研究指出, 慢性炎症是肥胖相关并发症的驱动力, 肥胖与脂肪细胞构成的脂肪组织炎症反应密切相关^[26]。肥胖引起的缺氧和巨噬细胞 (M Φ) 表型从抗炎性 M2 向促炎性 M1 的转变可能在脂肪组织的炎症反应过程中

起关键作用^[27]。LXA4 可通过调节核因子 κ B 抑制蛋白(I κ B α)降解、NF- κ B 转位来减弱促炎性 M1 Φ 表型^[28]。Börjeson 等^[29] 以小鼠为模型探索了 LXA4 在实验性肥胖诱发的全身性疾病中的治疗潜力,研究发现:①LXA4 和 LX 类似物(BenzoLXA4)可减轻肥胖诱导的脂肪组织炎症反应,并改变脂肪 M1/M2 比例,同时下调肥胖诱导的脂肪自噬。②脂氧素可减轻肥胖诱导的肝病,肥胖使血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)增加,其被 LXA4 减弱至基础水平, LXA4 还可减弱肥胖小鼠的绝对肝脏重量增加以及肝脏甘油三酯的沉积。③脂氧素可减轻肥胖诱导的慢性肾脏病(CKD), LXA4 和 BenzoLXA4 显著减弱高脂肪饮食(HFD)诱导的肾小球扩张、肾小球系膜基质扩张以及肾小管间质胶原沉积,减轻肥胖诱导的白蛋白尿以及尿 H₂O₂。另有研究显示,肥胖导致肾脏损伤的机制与肾脏脂肪组织的低度炎症反应、胰岛素抵抗等有关。Börjeson 等^[30] 在研究脂氧素减弱脂肪炎症方面指出, LXA4 可通过促进葡萄糖转运体-4 和胰岛素受体底物-1 来减轻脂肪炎症反应。Börjeson 等^[25] 在回顾免疫调节与慢性肾脏病中表明,专门的促分解介质(SPM),如脂氧素(LX),可以调节白细胞浸润并促进内脏组织脂肪炎症的消退,恢复胰岛素敏感性,抑制肾脏纤维化。总之,这些结果表明 LX 在肥胖诱导的病理学损伤中具有治疗潜力。

2.3 脂氧素与心血管疾病

动脉粥样硬化被认为是一种慢性炎症性病理过程,慢性血管炎症随着促炎与抗炎介质之间的不平衡而发生,脂氧素对炎症介质的调控在抑制动脉粥样硬化中起着重要作用^[31]。研究发现,参与脂氧素合成的关键酶 12/15-脂氧合酶的表达与动脉粥样硬化的发生与发展密切相关。Kronke 等^[32] 在动物实验中发现上调 12/15-脂氧合酶表达可减轻炎症反应延缓动脉粥样硬化的发展。但也有研究显示 12/15-脂氧合酶通过上调血管黏附分子、单核细胞趋化蛋白等一系列炎症因子的表达促进单核巨噬细胞的聚集,其促进炎症因子的释放加速冠状动脉粥样硬化的发展^[33]。因而,12/15-脂氧合酶在心血管系统中的作用呈双向性,既有保护作用,也有损伤作用^[34]。另外,血管平滑肌细胞(VSMC)的迁移和去分化是动脉损伤和动脉粥样硬化病变形成的特征。ATL 可减弱血小板衍生生长因子(PDGF)刺激的 VSMC 迁移和受体磷酸化,从而在动脉粥样硬化中起保护作用^[35]。通过 Fpr2 转导 ATL 的作用可降低斑块巨噬细胞的数量和抑制促炎性基因表达,通过

ATL 和 Fpr2/ALX 方式可以为心血管预防中的免疫靶向提供一种新的治疗选择^[36]。赵琪峰等^[37] 在脂氧素 A4 对心肌缺血再灌注损伤大鼠细胞因子和氧化应激的影响实验中表明, LXA4 能减少中性粒细胞的浸润,调节抗炎和促炎因子间的平衡,抑制氧化应激反应,从而减轻心肌缺血再灌注损伤所致的心肌自由基损伤,对心肌起保护作用。而对于脂氧素与高血压方面的研究较少,可能与血压动态平衡的改变、血管张力以及体内相关激素有关,还需更多的研究证实。

3 展 望

脂氧素,作为机体重要的炎症负性调控因子,其在体内代谢过程中发挥着广泛而强大的生物学作用,在各种代谢性疾病中起到保护作用。但是 LX 在很多疾病中的具体作用机制及影响因素仍不清楚,尚需更多研究去发现证实。有研究表明,相比传统抗炎药物而言,脂氧素更安全、无毒副作用,且生物效应强、应用范围广,有望成为临床治疗各种炎症相关性疾病的新一代抗炎药物,但目前尚缺乏足够的实验室试验以及临床试验对脂氧素的作用及疗效加以证实,还需更多更深入的研究以便能早日应用于临床使患者受益。

[参考文献]

- [1] Serhan CN, Hamberg M. Lipoxins: novel series of biologically active compounds formed from arachidonic acid in human leukocytes [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1984, 81 (17): 5335-5339.
- [2] Serhan CN, Sheppard KA. Lipoxin formation during human neutrophil-platelet interactions evidence for the transformation of leukotriene A4 by platelet 12-lipoxygenase in vitro [J]. J Clin Invest, 1990, 85 (3): 772-780.
- [3] Serhan CN. Lipoxins and aspirin-triggered 15-epi-lipoxins are the first lipid mediators of endogenous anti-inflammation and resolution [J]. Prostag Leukotr Ess, 2005, 73 (3-4): 141-162.
- [4] Gronert K, Chiang N, Serhan CN, et al. Selectivity of recombinant human leukotriene D(4), leukotriene B(4), and lipoxin A(4) receptors with aspirin-triggered 15-epi-LXA(4) and regulation of vascular and inflammatory responses [J]. Am J Pathol, 2001, 158 (1): 3-9.
- [5] Chiang N, Serhan CN, Dahlén SE, et al. The lipoxin receptor ALX: potent ligand-specific and stereoselective actions in vivo [J]. Pharmacol Rev, 2006, 58 (3): 463-487.
- [6] Yacoubian S, Serhan CN. New endogenous anti-inflammatory and pro-resolving lipid mediators: implications for rheumatic diseases [J]. Nat Clin Pract Rheumatol, 2007, 3 (10): 570-579.

- [7] Wu SH, Liu B, Dong L, et al. NF-kappa B is involved in inhibition of lipoxin A4 on dermal inflammation and hyperplasia induced by mezerein[J]. *Exp Dermatol*, 2010, 19(8): 286-288.
- [8] Morris T, Stables M, Paul CN, et al. Dichotomy in duration and severity of acute inflammatory responses in humans arising from differentially expressed proresolution pathways[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(19): 8842-8847.
- [9] Baker N, O'Meara SJ, Scannel IM, et al. Lipoxin A4: anti-inflammatory and anti-angiogenic impact on endothelial cells[J]. *J Immunol*, 2009, 182(6): 3819-3826.
- [10] Lin F, Yu X, Zhang X, et al. A synthetic analog of lipoxin A4 partially alleviates dexamethasone-induced fetal growth restriction in rats[J]. *Placenta*, 2013, 34(10): 941-948.
- [11] Hsu CC, Huang HC, Wu PT, et al. Sesame oil improves functional recovery by attenuating nerve oxidative stress in a mouse model of acute peripheral nerve injury: role of Nrf-2[J]. *J Nutr Biochem*, 2016, 38: 102-106.
- [12] Kim KM, Heo DR, Kim YA, et al. Coniferaldehyde inhibits LPS-induced apoptosis through the PKC α / β II/Nrf-2/HO-1 dependent pathway in RAW264.7 macrophage cells[J]. *Environ Toxicol Phar*, 2016, 48: 85-93.
- [13] Zhang L, Wu P, Jin SW, et al. Lipoxin A4 negatively regulates lipopolysaccharide-induced differentiation of RAW264.7 murine macrophages into dendritic-like cells[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2007, 120(11): 981-987.
- [14] 陈晓红, 舒赛男, 刘兴楼, 等. 脂氧素受体激动剂对巨细胞病毒感染的巨噬细胞的免疫负调节[J]. *中国组织工程研究*, 2013, 17(5): 886-893.
- [15] Han JQ, Liu CL, Wang ZY, et al. Anti-inflammatory properties of lipoxin A4 protect against diabetes mellitus complicated by focal cerebral ischemia/reperfusion injury[J]. *Neural Regeneration Res*, 2016, 11(4): 636-640.
- [16] Wu L, Miao S, Zou LB, et al. Lipoxin A4 inhibits 5-lipoxygenase translocation and leukotrienes biosynthesis to exert a neuroprotective effect in cerebral ischemia/reperfusion injury[J]. *J Mol Neurosci*, 2012, 48(1): 185-200.
- [17] Chen Z, WuZ, Huang C, et al. Effect of lipoxin A4 on myocardial ischemia reperfusion injury following cardiac arrest in a rabbit model[J]. *Inflammation*, 2013, 36(2): 468-475.
- [18] Zong L, Li J, Chen X, et al. Lipoxin A4 attenuates cell invasion by inhibiting ROS/ERK/MMP pathway in pancreatic cancer[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016: 6815727.
- [19] Higgins G, Buchanan P, Perriere M, et al. Activation of P2RY11 and ATP release by lipoxin A4 restores the airway surface liquid layer and epithelial repair in cystic fibrosis[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2014, 51(2): 178-190.
- [20] Das UN. Arachidonic acid and lipoxin A4 as possible endogenous antidiabetic molecules[J]. *Prostag Leukotr Ess*, 2013, 88(3): 201-210.
- [21] Das UN. Is there a role for bioactive lipids in the pathobiology of diabetes mellitus? [J]. *Front Endocrinol*, 2017, 8: 182.
- [22] Brennan EP, Mohan M, McClelland A, et al. Lipoxins regulate the early growth response-1 network and reverse diabetic kidney disease[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2018, 29(5): 1437-1448.
- [23] 徐峰, 韩庆龙, 郭巍, 等. 脂氧素 A4 与 2 型糖尿病早期肾脏疾病相关性观察[J]. *中国糖尿病杂志*, 2018, 26(9): 740-743.
- [24] 张志月, 房辉, 李玉凯, 等. 糖尿病视网膜病变患者血清脂氧素 A4 和血管内皮生长因子的相关性研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2016, 26(7): 15-19.
- [25] Börgeson E, Sharma K. Obesity, immunomodulation and chronic kidney disease[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2013, 13(4): 618-624.
- [26] Donath MY, Dalmas É, et al. Inflammation in obesity and diabetes: islet dysfunction and therapeutic opportunity[J]. *Cell Metab*, 2013, 17(6): 860-872.
- [27] Masoodi M, Kuda O, Rossmeisl M, et al. Lipid signaling in adipose tissue: connecting inflammation & metabolism[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1851(4): 503-518.
- [28] Huang YH, Wang HM, et al. Lipoxin A4 inhibits NF- κ B activation and cell cycle progression in RAW264.7 cells[J]. *Inflammation*, 2014, 37(4): 1084-1090.
- [29] Börgeson E, Johnson AM, Lee YS, et al. Lipoxin A4 attenuates obesity-induced adipose inflammation and associated liver and kidney disease[J]. *Cell Metab*, 2015, 22(1): 125 - 137.
- [30] Börgeson E, McGillicuddy FC, Harford KA, et al. Lipoxin A4 attenuates adipose inflammation[J]. *FASEB J*, 2012, 26(10): 4287-4294.
- [31] Jiang H, Li LL. Detection value of myeloperoxidase and lipoxin A4 in patients with coronary atherosclerotic heart disease[J]. *Med J Community*, 2017, 15(8): 38-40.
- [32] Kronke G, Katzenbeisser J, Uderhardt S, et al. 12/15-lipoxygenase counteracts inflammation and tissue damage in arthritis[J]. *J Immunol*, 2009, 183(5): 3383-3389.
- [33] Lu T, Parthasarathy S, Hao H, et al. Reactive oxygen species mediate oxidized low-density lipoprotein-induced inhibition of oct-4 expression and endothelial differentiation of bone marrow stem cells[J]. *AntioxidRedox Signal*, 2010, 13(12): 1845-1856.
- [34] 张鹏, 张冬颖, 覃数. 12/15-脂氧合酶与心血管疾病[J]. *心血管病学进展*, 2014, 35(4): 495-498.
- [35] Ho KJ, Spite M, Owens CD, et al. Aspirin-triggered lipoxin and resolvin E1 modulate vascular smooth muscle phenotype and correlate with peripheral atherosclerosis[J]. *Am J Pathol*, 2010, 177(4): 2116-2123.
- [36] Petri MH, Laguna-Fernandez A, Arnardottir H, et al. Aspirin-triggered lipoxin A4 inhibits atherosclerosis progression in apolipoprotein E^{-/-} mice[J]. *Br J Pharmacol*, 2017, 174(22): 4043-4054.
- [37] 赵琦峰, 夏杰, 邵兰, 等. 脂氧素 A4 对心肌缺血再灌注损伤大鼠细胞因子和氧化应激的影响[J]. *医学研究杂志*, 2013, 42(4): 151-155.

(此文编辑 朱雯霞)