

本文引用: 焦志昂, 吕悦悦, 孟 硕, 等. 花生四烯酸衍生物在腹主动脉瘤发生发展中的作用[J]. 中国动脉硬化杂志, 2024, 32(5): 437-443. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2024.05.010.

[文章编号] 1007-3949(2024)32-05-0437-07

· 文献综述 ·

# 花生四烯酸衍生物在腹主动脉瘤发生发展中的作用

焦志昂<sup>1</sup>, 吕悦悦<sup>1</sup>, 孟 硕<sup>1</sup>, 马思静<sup>1</sup>, 王 哲<sup>2</sup>, 张 健<sup>1</sup>

1. 华东理工大学药学院 上海市新药设计重点实验室, 上海市 200237; 2. 中国中医科学院广安门医院, 北京市 100053

[摘 要] 腹主动脉瘤(AAA)是老年群体常发疾病, 发病率逐年上升, 其容易破裂, 死亡率高, 目前并无有效药物可以延缓 AAA 的发生发展。AAA 发病机制与细胞外基质降解、血管平滑肌细胞凋亡及炎症反应等密切相关。花生四烯酸衍生物广泛参与炎症反应、氧化应激等病理过程, 尤其是前列腺素 E2(PGE2)、前列腺素 D2(PGD2)和血栓素 A2(TXA2)等前列腺素, 对 AAA 的发生发展具有重要作用。该文综述了花生四烯酸衍生物在 AAA 发生发展中的作用及其机制, 以及药物的最新研究进展, 为治疗 AAA 和发现新药物靶点提供思路。

[关键词] 花生四烯酸; 前列腺素; 腹主动脉瘤; 炎症反应

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

## The role of arachidonic acid derivatives in the development of abdominal aortic aneurysm

JIAO Zhiang<sup>1</sup>, CHANG Yueyue<sup>1</sup>, MENG Shuo<sup>1</sup>, MA Sijing<sup>1</sup>, WANG Zhe<sup>2</sup>, ZHANG Jian<sup>1</sup>

1. School of Pharmacy, East China University of Science and Technology & Shanghai Key Laboratory of New Drug Design, Shanghai 200237, China; 2. Cardiology Department of Guang'anmen Hospital, Chinese Academy of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100053, China

[ABSTRACT] Abdominal aortic aneurysm (AAA) is a common disease in the elderly, with an increasing incidence rate, easy rupture, high mortality, and no effective drugs to slow down the development of AAA. The pathogenesis of AAA is closely related to extracellular matrix degradation, apoptosis of vascular smooth muscle cells and inflammation. It has been found that arachidonic acid derivatives, especially prostaglandins such as prostaglandin E2 (PGE2), prostaglandin D2 (PGD2) and thromboxane A2 (TXA2), play important roles in the development of AAA. Therefore, this review discusses the mechanism of arachidonic acid derivatives in the development of AAA, as well as the latest research progress of the drugs, to provide ideas for the treatment of AAA and the discovery of new drug targets.

[KEY WORDS] arachidonic acid; prostaglandin; abdominal aortic aneurysm; inflammatory reaction

腹主动脉瘤(abdominal aortic aneurysm, AAA)是指腹主动脉局部出现的不可逆扩张, 常发生于肾下腹主动脉段, 当腹主动脉的血管直径超过正常直径的 1.5 倍或直径超过 3 cm 时, 即可诊断<sup>[1]</sup>。细胞外基质(extracellular matrix, ECM)降解、炎症反应、血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)凋亡、氧化应激等是 AAA 最主要的病理改变<sup>[2]</sup>。研究发现, 花生四烯酸(arachidonic acid, AA)衍生物在动脉粥样硬化和 AAA 的发展中具有

重要作用<sup>[3]</sup>。本文主要总结了花生四烯酸衍生物在 AAA 发生发展中的作用及其机制, 为治疗 AAA 和发现新药物靶点提供思路。

## 1 AAA 的发病机制

腹主动脉壁分为三层结构, 分别是由内皮细胞覆盖的血管内膜、富含 VSMC、层状弹性纤维和胶原纤维的血管中膜以及富含胶原细胞和成纤维细胞

[收稿日期] 2023-06-16

[修回日期] 2023-09-25

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82370068, 81771513); 天津市青年人才托举工程项目(TJSQNTJ-2018-10); 京津冀三地基础研究项目(20JCZXC00150)

[作者简介] 焦志昂, 硕士研究生, 研究方向为血管重构的机制研究和新靶标的发现, E-mail: a200007072021@163.com。通信作者张健, 研究员, 博士研究生导师, 研究方向为心血管疾病及相关代谢综合征的疾病机制研究和新靶标的发现, E-mail: zhangjian7@ecust.edu.cn。

的血管外膜。AAA 发病机制十分复杂,引起 AAA 的危险因素主要包括吸烟、高龄、血脂异常、高血压和冠状动脉疾病等。这些因素可以导致炎症反应的发生,而炎症是促进腔内血栓形成和 AAA 发展的重要因素<sup>[4]</sup>。一方面血管内固有的炎症细胞分泌的蛋白酶,特别是基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)可降解 ECM 中的弹力蛋白和胶原蛋白;另一方面,炎症细胞浸润到血管中膜,分泌的 MMP 也可促进 VSMC 凋亡,导致血管壁损伤变薄。而被降解的胶原和炎症因子会促进血小板凝聚与活化以及凝血酶生成,导致凝血物质局部堆积,促进腔内血栓形成。同时,通过外膜血管或外膜周围淋巴结、内膜动脉粥样硬化斑块和腔内血栓,大量的天然免疫细胞,如中性粒细胞和巨噬细胞,以及获得性免疫细胞,如 T 和 B 淋巴细胞可以进入主动脉壁,其产生的细胞因子可以增强炎症反应,进一步导致血管壁变薄,增加 AAA 破裂的风险<sup>[5-6]</sup>。除此之外,氧化应激产生活性氧(reactive oxygen species, ROS)和活性氮(reactive nitrogen species, RNS)也可诱导中膜 VSMC 凋亡和表型改变,导致中膜产生基质和修复基质的能力部分丧失,促进 AAA 的生成<sup>[7]</sup>。研究发现,花生四烯酸衍生物,特别是前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2)、前列腺素 D2 (prostaglandin D2, PGD2)和血栓素 A2 (thromboxane A2, TXA2)等前列腺素(prostaglandin, PG)可以影响炎症反应,如影响 MMP、炎症因子等产生,影响血小板凝聚与活化以及 ECM 降解,并且影响氧化应激反应的产生,进而影响 AAA 的发生发展<sup>[3]</sup>。

## 2 AAA 的治疗手段

AAA 的治疗主要分为药物治疗和手术治疗两种,依据 AAA 的严重程度进行选择<sup>[8]</sup>。一般大 AAA(直径 $\geq 5.5$  cm)建议手术治疗,而小 AAA(直径 $< 5.5$  cm)建议药物治疗。手术治疗包括传统开放式手术治疗和腔内修复术治疗<sup>[9]</sup>。目前有许多与治疗 AAA 相关的药物,但并不能有效抑制 AAA 的发展,比较常用的是他汀类药物<sup>[10]</sup>。药物治疗主要包括①他汀类药物:抑制 MMP 分泌、抑制弹力蛋白降解,如匹伐他汀;②血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素受体阻滞剂类药物:抑制炎症细胞浸润,抑制弹力蛋白降解,如培哚普利;③ $\beta$ 受体阻滞剂:抑制 ECM 降解,如卡维地洛;④非甾体类抗炎药:抑制环氧合酶(cyclooxygenase, COX),抑制炎症细胞浸润,减少附壁血栓,如阿司匹林和吲哚美辛;

⑤抗生素类药物:主要分为大环内酯类和四环类药物。

## 3 花生四烯酸代谢途径

花生四烯酸是一种具有 4 个双键的 20 碳链多不饱和脂肪酸,天然存在于细胞膜的结构磷脂中或储存在免疫细胞的脂质体中,主要来源于饮食摄入以及由亚油酸(linolenic acid, LA)合成。磷脂(phospholipid, PL)可以在三类磷脂酶即磷脂酶 A2 (phospholipase A2, PLA2)、磷脂酶 C (phospholipase C, PLC)和磷脂酶 D (phospholipase D, PLD)的作用下释放酯化的花生四烯酸。花生四烯酸通过酶促反应代谢,主要有三种代谢途径:COX、脂氧合酶(lipoxygenase, LOX)和细胞色素 P450 (cytochrome P450, CYP450)途径。花生四烯酸通过 CYP450 途径,可代谢生成环氧二十碳三烯酸(epoxyeicosatrienoic acid, EET)和羟基二十碳四烯酸(hydroxy nervonic acid, HETE)。LOX 包含 5-LOX、12-LOX 和 15-LOX 三种同工酶。花生四烯酸可以由其作用生成羟基过氧二十碳四烯酸(hydroperoxyeicosatetraenoic acid, HPETE)和 HETE 等。花生四烯酸在 COX 的作用下转化为前列腺素前体前列腺素 G2 (prostaglandin G2, PGG2)和前列腺素 H2 (prostaglandin H2, PGH2)。PGH2 高度不稳定,迅速转化为前列腺素。花生四烯酸还可能发生非酶反应,产生异前列腺素(isoprostane, IsoP)和其他化合物,如亚硝基二十碳四烯酸<sup>[11]</sup>(图 1)。

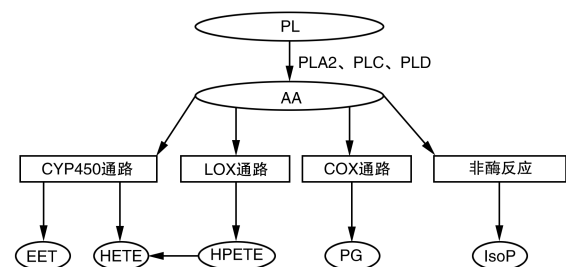


图 1. 花生四烯酸的主要代谢途径

Figure 1. Main metabolic pathways of arachidonic acid

### 3.1 CYP450 途径衍生物在 AAA 发生发展中的作用及其机制

CYP450 途径主要有两条作用途径:第一条是花生四烯酸在细胞色素 P450 2J2 (cytochrome P450 2J2, CYP2J2)的作用下,代谢生成 EET, EET 被水解为二羟基二十碳三烯酸(dihydroxyeicosatrienoic

acid, DHET)。CYP2J2 促进 EET 生成,抑制炎症反应,进而抑制 MMP 的表达、弹性蛋白的降解,延缓 AAA 的发生发展<sup>[12]</sup>。而 EET 中的 11-EET 和 12-EET 激活过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  (peroxisome proliferator activated receptor  $\gamma$ , PPAR $\gamma$ ), 经过 NF- $\kappa$ B 通路,抑制炎症细胞因子的产生和巨噬细胞迁移<sup>[13]</sup>。PPAR $\gamma$  激动剂罗格列酮也可延缓 AAA 发展<sup>[14]</sup>。可溶性环氧化物水解酶(soluble epoxide hydrolase, sEH)抑制剂可使 EET 水平升高,延缓 AAA 发展<sup>[13]</sup>。第二条是花生四烯酸在细胞色素 P450 1B1 (cytochrome P450 1B1, CYP1B1) 的作用下,代谢为 EET 和 HETE。一方面,此代谢途径生成的 EET 可以延缓 AAA 的发生发展;另一方面,性别是 AAA 的重要因素<sup>[15]</sup>,男性患 AAA 的风险高于同年龄的绝经前女性,而睾酮在 CYP1B1 的作用下,代谢为 6 $\beta$ -羟基睾酮 (6 $\beta$ -hydroxyl-testosterone, 6 $\beta$ -OHT),增加男性患 AAA 的风险<sup>[16]</sup>。因此,还有待进一步针对导致 AAA 的性别因素方面研究花生四烯酸衍生物在 CYP1B1 代谢途径中的作用(图 2)。

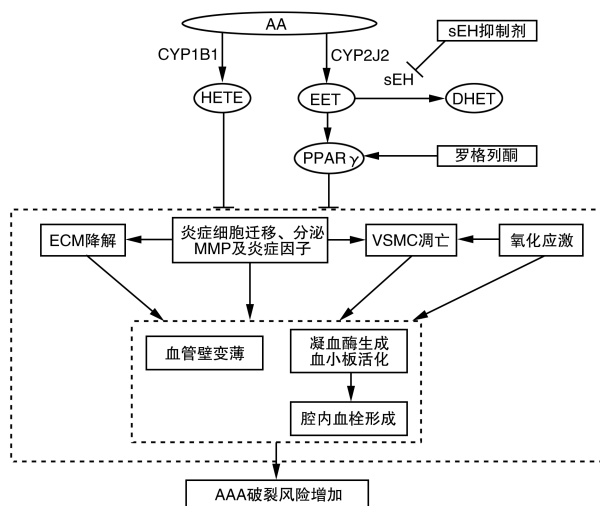


图 2. CYP450 途径代谢产物及影响

Figure 2. Metabolites and effects of CYP450 pathway

### 3.2 LOX 途径衍生物在 AAA 发生发展中的作用及其机制

15-HETE 代谢生成脂氧素 A4 (lipoxin A4, LXA4),是一种抗炎介质。若存在足量的 LXA4 等抗炎化合物,可延缓 AAA 的发展<sup>[17]</sup>。

5-LOX 级联的白三烯 (leukotriene, LT) 是一种炎性介质,影响血管通透性、VSMC 增殖等功能。实验发现,5-LOX 级联的 LT 通路促进 AAA 的发展<sup>[18]</sup>。LTA4 在 LTA4 水解酶 (leukotriene A4 hydro-

lase, LTA4H) 和 LTC4 合酶 (leukotriene C4 synthase, LTC4S) 的作用下生成 LTB4 和 LTC4。LTC4 裂解产生 LTD4 和 LTE4。LTC4、LTD4 和 LTE4 共同构成半胱氨酸-白三烯 (cysteinyl leukotriene, Cys-LT)。

LTB4 是一种促炎介质,其信号主要通过其高亲和力的白三烯 B4 受体 1 (leukotriene B4 receptor 1, BLT1) 介导,当 BLT1 缺陷时,血管壁中单核细胞趋化剂和白细胞减少, MMP-2 和 MMP-9 减少,延缓 AAA 的发展<sup>[18]</sup>。而目前针对 Cys-LT 与 AAA 关系的研究主要围绕其受体进行。Cys-LT 的受体主要有三种,分别是 Cys-LT1、Cys-LT2 和 Cys-LT3。其中 Cys-LT1 和 Cys-LT2 以高亲和力结合 LTC4 和 LTD4,对 LTE4 的亲和力较低;而 Cys-LT3,即 G 蛋白偶联受体 99 (G protein-coupled receptor 99, GPR99),特异性结合 LTE4<sup>[19]</sup>。实验表明,对 Cys-LT1 的拮抗作用延缓 CaCl<sub>2</sub> 诱导的 AAA 发展<sup>[20]</sup>。目前已知, LTD4 上调单核细胞和小鼠巨噬细胞炎症蛋白 1 $\alpha$  (macrophage inflammatory protein-1 $\alpha$ , MIP-1 $\alpha$ ) 表达, MIP-1 $\alpha$  诱导 MMP 等蛋白水解酶的释放。而 Cys-LT 也可以诱导巨噬细胞及 AAA 组织释放 MMP<sup>[21]</sup>。拮抗 Cys-LT1 受体的药物孟鲁司特阻止 MMP-9 和 MIP-1 $\alpha$  的释放,延缓 AAA 的发展<sup>[20,22-23]</sup>。

当抑制 5-LOX 的基因表达时,并没有显著抑制 AAA,因为 5-LOX 不仅促进了 LT 等促炎介质的生物合成,还促进了脂氧素和分解素等抗炎介质的生物合成<sup>[24]</sup>(图 3)。

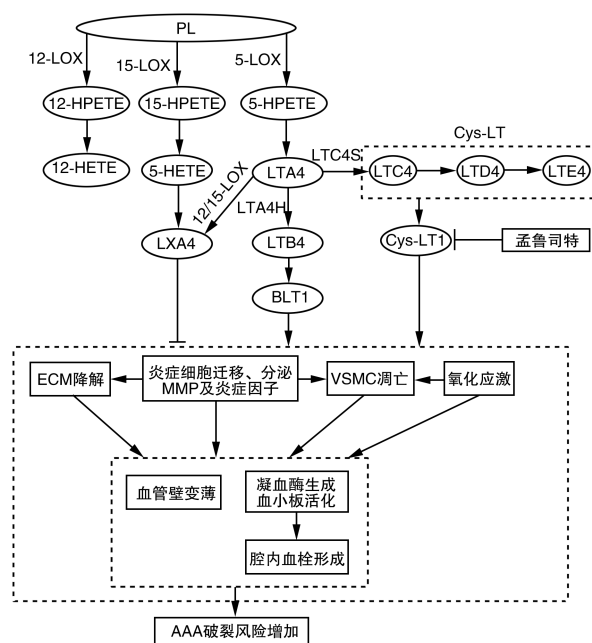


图 3. LOX 途径代谢产物及影响

Figure 3. Metabolites and effects of LOX pathway



### 3.3 COX 途径衍生物在 AAA 发生发展中的作用及其机制

COX 主要有 COX-1 和 COX-2 两种,其中 COX-1 表达于血管和血小板等绝大多数组织,是前列腺素的主要来源,而 COX-2 由各种炎症刺激、激素或生长因子诱导产生。在炎症过程或增殖性疾病期间,COX-1 被 COX-2 取代。前列腺素是一类炎症介质,包括 PGE<sub>2</sub>、PGD<sub>2</sub>、PGI<sub>2</sub>、PGF<sub>2</sub>α 和 TXA<sub>2</sub>。其受体有 9 种: PGE<sub>2</sub> 受体 EP<sub>1</sub>、EP<sub>2</sub>、EP<sub>3</sub> 和 EP<sub>4</sub>, PGD<sub>2</sub> 受体 DP<sub>1</sub> 和 DP<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub>α 受体 FP, PGI<sub>2</sub> 受体 IP 以及 TXA<sub>2</sub> 受体 TP (图 4)。

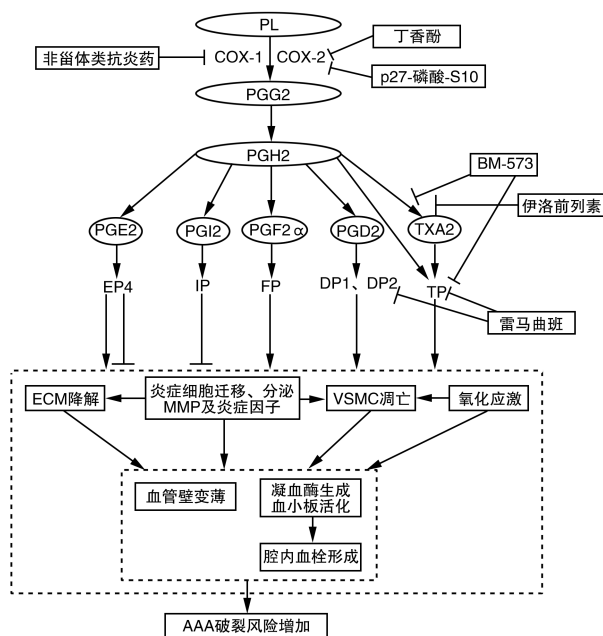


图 4. COX 途径代谢产物及影响

Figure 4. Metabolites and effects of COX pathway

PGF<sub>2</sub>α 与受体 FP 结合,促进全身炎症和血管损伤<sup>[25]</sup>,但目前针对 PGF<sub>2</sub>α 及其受体 FP 在 AAA 中的作用还有待研究。TXA<sub>2</sub> 是一种促炎介质,主要通过 TP 受体与蛋白 Gq 和 G12/13 偶联。当受体 TP 激活时,炎症反应增加<sup>[26-27]</sup>。所以,同时具有对 TXA<sub>2</sub> 合酶抑制作用和 TP 受体拮抗作用的药物如 BM-573<sup>[28]</sup>可以减少炎症因子表达,延缓 AAA 的发展。有学者研究伊洛前列素对开放性择期 AAA 手术后全身缺血的影响,发现其是一种血管扩张剂和血小板活化抑制剂,主要通过抑制促炎细胞因子 LT、TXA<sub>2</sub> 等物质来介导<sup>[29]</sup>。

PGI<sub>2</sub> 是一种抗炎介质,与 TXA<sub>2</sub> 对血管张力和血小板活化产生的影响相反<sup>[26]</sup>。其主要由 COX-1 在内皮细胞和 VSMC 中诱导产生以及由 COX-2 在

炎症过程中诱导合成。PGI<sub>2</sub> 可以与其受体 IP 结合,起到血管扩张、抑制 VSMC 增殖等作用<sup>[28]</sup>。因此,可以尝试促进 PGI<sub>2</sub> 作用并抑制 TXA<sub>2</sub> 作用的实验,探究其对 AAA 发展的影响。PGD<sub>2</sub> 也是一种抗炎介质,通过受体亚型 DP<sub>1</sub>、G 蛋白偶联受体 (G protein-coupled receptors, GPCR) 和在 Th2 淋巴细胞上表达的趋化受体同源分子 (chemokine receptor-homologs molecule expressed on Th2 cell, CRTH2) 发挥作用<sup>[30]</sup>。激活 DP<sub>1</sub> 可以导致炎症细胞因子产生、血管扩张等。研究发现,PGD<sub>2</sub> 通过 DP<sub>1</sub> 诱导巨噬细胞从 M1 型向 M2 型极化<sup>[31]</sup>,抑制 TNF-α 和 INF-γ 等 Th1 炎性细胞因子的表达<sup>[32]</sup>,促进炎症消退<sup>[33]</sup>。但研究发现,在 Ang II 输注诱导的低密度脂蛋白受体敲除小鼠和 CaCl<sub>2</sub> 注射诱导的野生型小鼠的 AAA 模型中,敲低 DP<sub>1</sub> 以及向小鼠注射 DP<sub>1</sub> 或 DP<sub>2</sub> 特异性拮抗剂均可抑制小鼠 AAA 的形成<sup>[34]</sup>。现有药物雷马曲班是 DP<sub>2</sub> 和 TXA<sub>2</sub> 的双重拮抗剂,可以延缓 AAA 发展。因此,目前可以针对 DP<sub>2</sub> 等靶点研究新型延缓 AAA 发展的药物。

PGE<sub>2</sub> 是内皮细胞中主要的前列腺素,在 PGE 合酶的三种同工型 [膜结合型 PGE<sub>2</sub> 合酶 1 (microsomal PGE<sub>2</sub> synthase-1, mPGES-1)、膜结合型 PGE<sub>2</sub> 合酶 2 (microsomal PGE<sub>2</sub> synthase-2, mPGES-2) 和胞浆型 PGE<sub>2</sub> 合酶 (cytosolic PGE<sub>2</sub> synthase, cPGES)] 的作用下合成。PGE<sub>2</sub> 与四种 EP 受体结合,可与不同的 G 蛋白特异性偶联。EP<sub>1</sub> 受体与 Gq 蛋白结合,增加细胞内 Ca<sup>2+</sup> 浓度;EP<sub>2</sub> 和 EP<sub>4</sub> 受体与 Gs 蛋白结合,使 cAMP 浓度增加;EP<sub>3</sub> 受体主要与 Gi 蛋白偶联,使 cAMP 水平降低。其中,EP<sub>3</sub> 和 EP<sub>4</sub> 最为常见,尤其是在血小板中,分别介导促血小板和抗血小板作用<sup>[35]</sup>。研究发现,EP<sub>1</sub> 在人动脉粥样硬化斑块炎症区域的表达增强。PGE<sub>2</sub> 激活 EP<sub>2</sub> 受体并随后升高 cAMP 水平,诱导单核细胞/巨噬细胞在内皮下间隙积聚;通过激活 EP<sub>3</sub> 受体并随后抑制 cAMP 依赖性通路,促进血小板聚集并导致动脉粥样硬化<sup>[36]</sup>。由于动脉粥样硬化可以导致炎症反应,是引起 AAA 的重要因素,可以探索 PGE<sub>2</sub> 通过 EP<sub>1</sub>、EP<sub>2</sub>、EP<sub>3</sub> 受体对 AAA 发生发展的影响。

目前主要研究 EP<sub>4</sub> 受体对 AAA 发展的影响。在动物模型研究中发现选择性 EP<sub>4</sub> 拮抗剂可以抑制 PGE<sub>2</sub> 诱导的 IL-6 分泌并抑制 MMP-2 和 MMP-9 的活性,进而延缓 AAA 的发生发展<sup>[37]</sup>。研究发现,EP<sub>4</sub> 受体可通过 PI3K/Akt、MAPK/ERK、NF-κB 等不同信号通路在炎症性心血管疾病中发挥多重作用。比如,EP<sub>4</sub> 受体通过 cAMP/PKA/mTORC1/

RpS6 通路对肌腱蛋白 C (tenascin-C, TN-C) 进行转化控制,促进血管新生内膜增生<sup>[38]</sup>,促进巨噬细胞分泌 MMP<sup>[39]</sup>,应是具有促进 AAA 发展的作用;还可通过刺激 PKA/TAK1/NF- $\kappa$ B/JNK/p38 通路,诱导 VSMC 中的 IL-6 增加,促进单核细胞/巨噬细胞浸润和 MMP-9 激活,促进 AAA 的发展<sup>[40]</sup>,但 EP4 受体也可通过抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路,减少巨噬细胞分泌炎症细胞因子和趋化因子<sup>[41]</sup>,反而可能具有抑制 AAA 发展的作用。综合来看,PGE2 通过 EP4 受体对于炎症反应和 AAA 的作用还有待进一步研究,但从动物模型研究中可以看出 PGE2 通过 EP4 受体促进 AAA 发展,因此有必要研究 EP4 受体影响 AAA 发展的主要信号通路,以期发现新的潜在靶点,可以针对靶点,研发药物延缓 AAA 的发展。

研究发现,COX-2/mPGES-1/PGE2 轴与炎症性心血管疾病密切相关<sup>[42]</sup>。敲除 mPGES-1 可抑制 PGE2,抑制血管炎症和氧化应激反应,延缓小鼠 AAA 发展<sup>[43]</sup>。但若是 COX-2 选择性抑制剂,其在抑制 PGE2 的同时,也抑制了 PGI2 等心血管保护性前列腺素的产生。所以抑制 mPGES-1 或靶向 PGE2 的受体可以减少炎症性 PGE2 的合成或阻断其生物学活性,是比较理想的制药靶点。

除了从前列腺素及其受体角度考虑如何抑制 AAA 的发展,还有一些研究是关于 COX 等前列腺素相关酶的变化对 AAA 产生的影响。非甾体类抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drug, NSAID)是临床最常用的解热镇痛抗炎药,以阿司匹林为例,其是一种 COX-1 抑制剂,可以抑制 MMP-2 和 MMP-9 等产生,抑制巨噬细胞募集,延缓 AAA 发展<sup>[28]</sup>。还有一些研究是通过抑制 COX-2 表达来抑制 AAA 的发展。丁香酚是丁香的主要生物活性成分,其可以下调 NF- $\kappa$ B 和 COX-2 的表达,抑制 AAA 发展<sup>[44]</sup>。调节性 T 细胞可以下调主动脉组织中的巨噬细胞和 T 细胞等炎症细胞和 MCP-1 等促炎细胞因子的表达来降低炎症反应,抑制 COX-2 表达,抑制 MMP 分泌,进而抑制 ECM 降解,延缓 AAA 发展<sup>[45]</sup>。而 p27 第 10 位丝氨酸磷酸化缺失通过抑制主动脉内皮细胞中 COX-2 的活性,抑制 AAA 的发展<sup>[46]</sup>。

除此之外,参与前列腺素分解代谢的 15-羟基前列腺素脱氢酶(15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase, 15-PGDH),也被认为是一个理想的制药靶点。其催化前列腺素生成 13,14-二氢-15-氧代-前列腺素,可以有效降解促炎前列腺素,抑制炎症反应,延缓 AAA 发展<sup>[47]</sup>。

### 3.4 非酶途径衍生物在 AAA 发生发展中的作用及其机制

IsoP 是一类通过自由基诱导花生四烯酸过氧化产生的多不饱和脂肪酸过氧化产物,主要包括 D2-IsoP、F2-IsoP、环戊烯酮-A2-IsoP 和环戊烯酮-J2-IsoP 等。其中,F2-IsoP 的测定可以用来评估体内氧化应激状态,而氧化应激对 AAA 的发生发展有促进作用<sup>[48]</sup>。环戊烯酮 IsoP 可以抑制巨噬细胞的炎症反应<sup>[46]</sup>。15-A2-IsoP 和 15-J2-IsoP 可有效抑制 COX-2 的表达以及前列腺素的产生<sup>[46]</sup>。15-F2t-IsoP 抑制单核细胞与人真皮微血管内皮细胞的附着,其是炎症反应早期事件。因此,15-F2t-IsoP 可能对 AAA 产生影响<sup>[49]</sup>。因此,可以进一步研究环戊烯酮 IsoP、15-A2-IsoP、15-J2-IsoP 以及 15-F2t-IsoP 等化合物在 AAA 发生发展中的作用。

## 4 总结与展望

该文总结了 AAA 的发病机制、诊断方法和目前的治疗手段。花生四烯酸衍生物,特别是前列腺素,对 AAA 的发生发展有重要作用。花生四烯酸衍生物主要通过调节炎症反应,影响炎症细胞与炎症因子生成以及血小板凝聚与活化,进而影响 AAA 的发生发展。目前对于花生四烯酸衍生物在 AAA 中的作用研究较成熟,该文总结了已上市药物如罗格列酮、孟鲁司特、雷马曲班等,在 AAA 动物模型中效果明显,这主要是通过靶点 COX-1/COX-2 来源的 TXA2、PGD2、PGE2 等下游通路而实现,但仍需进一步进行临床试验对这些药物的有效性进行验证。同时,针对 12-HETE 等代谢物以及 PGE2 的 EP1、EP2、EP3 受体等在 AAA 发生发展中的作用研究较少。除此之外,对于 PGE2 通过 EP4 受体影响炎症反应,进而影响 AAA 发展的研究仍存在争议,需进一步研究其具体作用机制,以期发现新的潜在靶点。因此,一方面需要进一步研究花生四烯酸及其衍生物在 AAA 发生发展中的作用机制,另一方面需要针对发现的潜在靶点进行新药开发,以挽救 AAA 患者的生命。

### [参考文献]

- [1] YAMAGUCHI M, YONETSU T, HOSHINO M, et al. Clinical significance of increased computed tomography attenuation of periaortic adipose tissue in patients with abdominal aortic aneurysms[J]. Circ J, 2021, 85(12): 2172-2180.
- [2] GOLLEDGE J. Abdominal aortic aneurysm: update on patho-

- genesis and medical treatments [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16(4): 225-242.
- [3] ZHOU Y, KHAN H, XIAO J B, et al. Effects of arachidonic acid metabolites on cardiovascular health and disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(21): 12029.
- [4] 赵战芝, 吴鹏. 黑色素瘤缺乏因子2在动脉粥样硬化和腹主动脉瘤中的作用[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2022, 30(10): 913-920.
- ZHAO Z Z, WU P. The role of absent in melanoma 2 in atherosclerosis and abdominal aortic aneurysm[J]. *Chin J Arterioscler*, 2022, 30(10): 913-920.
- [5] CAMERON S J, RUSSELL H M, OWENS A P 3RD. Anti-thrombotic therapy in abdominal aortic aneurysm; beneficial or detrimental? [J]. *Blood*, 2018, 132(25): 2619-2628.
- [6] YUAN Z, LU Y, WEI J, et al. Abdominal aortic aneurysm: roles of inflammatory cells [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 609161.
- [7] FASOLO F, WINSKI G, LI Z L, et al. The circular RNA ataxia telangiectasia mutated regulates oxidative stress in smooth muscle cells in expanding abdominal aortic aneurysms [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2023, 33: 848-865.
- [8] 中华医学会外科学分会血管外科学组. 腹主动脉瘤诊断和治疗中国专家共识(2022版)[J]. *中国实用外科杂志*, 2022, 42(4): 380-387.
- Chinese Society for Vascular Surgery, Chinese Society of Surgery, Chinese Medical Association. Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of abdominal aortic aneurysm (2022 edition) [J]. *Chin J Pract Surg*, 2022, 42(4): 380-387.
- [9] BRADLEY N A, WALTER A, DOLAN R, et al. Evaluation of the prognostic value of computed tomography-derived body composition in patients undergoing endovascular aneurysm repair[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2023, 14(4): 1836-1847.
- [10] GOLLEDGE J, THANIGAIMANI S, POWELL J T, et al. Pathogenesis and management of abdominal aortic aneurysm [J]. *Eur Heart J*, 2023, 44(29): 2682-2697.
- [11] WANG B, WU L J, CHEN J, et al. Metabolism pathways of arachidonic acids: mechanisms and potential therapeutic targets[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 94.
- [12] CAI Z J, ZHAO G, YAN J T, et al. CYP2J2 overexpression increases EETs and protects against angiotensin II-induced abdominal aortic aneurysm in mice[J]. *J Lipid Res*, 2013, 54(5): 1448-1456.
- [13] XU X Z, ZHANG X A, WANG D W. The roles of CYP450 epoxygenases and metabolites, epoxyeicosatrienoic acids, in cardiovascular and malignant diseases[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2011, 63(8): 597-609.
- [14] JONES A, DEB R, TORSNEY E, et al. Rosiglitazone reduces the development and rupture of experimental aortic aneurysms[J]. *Circulation*, 2009, 119(24): 3125-3132.
- [15] VILLARD C, HULTGREN R. Abdominal aortic aneurysm: sex differences[J]. *Maturitas*, 2018, 109: 63-69.
- [16] HOXHA M, BARBONETTI A, ZAPPACOSTA B. Arachidonic acid pathways and male fertility: a systematic review [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(9): 8207.
- [17] DAS U N. Is aortic aneurysm preventable? [J]. *J Transl Int Med*, 2017, 5(2): 72-78.
- [18] AHLUWALIA N, LIN A Y, TAGER A M, et al. Inhibited aortic aneurysm formation in BLT1-deficient mice [J]. *J Immunol*, 2007, 179(1): 691-697.
- [19] HAEGGSTRÖM J Z, FUNK C D. Lipoxygenase and leukotriene pathways: biochemistry, biology, and roles in disease[J]. *Chem Rev*, 2011, 111(10): 5866-5898.
- [20] DI GENNARO A, ARAÚJO A C, BUSCH A, et al. Cysteinyl leukotriene receptor 1 antagonism prevents experimental abdominal aortic aneurysm[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(8): 1907-1912.
- [21] ICHIIYAMA T, KAJIMOTO M, HASEGAWA M, et al. Cysteinyl leukotrienes enhance tumour necrosis factor- $\alpha$ -induced matrix metalloproteinase-9 in human monocytes/macrophages[J]. *Clin Exp Allergy*, 2007, 37(4): 608-614.
- [22] BHAMIDIPATI C M, WHATLING C A, MEHTA G S, et al. 5-lipoxygenase pathway in experimental abdominal aortic aneurysms[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34(12): 2669-2678.
- [23] ARAÚJO A C, TANG X, HAEGGSTRÖM J Z. Targeting cysteinyl-leukotrienes in abdominal aortic aneurysm[J]. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 2018, 139: 24-28.
- [24] POPE N H, SALMON M, DAVIS J P, et al. D-series resolvins inhibit murine abdominal aortic aneurysm formation and increase M2 macrophage polarization[J]. *FASEB J*, 2016, 30(12): 4192-4201.
- [25] MAEHARA T, HIGASHITARUMI F, KONDO R, et al. Prostaglandin F $_{2\alpha}$  receptor antagonist attenuates LPS-induced systemic inflammatory response in mice[J]. *FASEB J*, 2020, 34(11): 15197-15207.
- [26] BADIMON L, VILAHUR G, ROCCA B, et al. The key contribution of platelet and vascular arachidonic acid metabolism to the pathophysiology of atherothrombosis[J]. *Cardiovasc Res*, 2021, 117(9): 2001-2015.
- [27] MITCHELL J A, KIRKBY N S. Eicosanoids, prostacyclin and cyclooxygenase in the cardiovascular system[J]. *Br J Pharmacol*, 2019, 176(8): 1038-1050.
- [28] COURTOIS A, MAKRYGIANNIS G, CHERAMY-BIEN J P, et al. Therapeutic applications of prostaglandins and throm-

- boxane A2 inhibitors in abdominal aortic aneurysms[J]. *Curr Drug Targets*, 2018, 19(11): 1247-1255.
- [29] BEIRNE C, HYNES N, SULTAN S. Six years' experience with prostaglandin I<sub>2</sub> infusion in elective open repair of abdominal aortic aneurysm: a parallel group observational study in a tertiary referral vascular center[J]. *Ann Vasc Surg*, 2008, 22(6): 750-755.
- [30] ZUO S K, KONG D P, WANG C Y, et al. CRTH2 promotes endoplasmic reticulum stress-induced cardiomyocyte apoptosis through m-calpain[J]. *EMBO Mol Med*, 2018, 10(3): e8237.
- [31] KONG D P, SHEN Y J, LIU G Z, et al. PKA regulatory I $\alpha$  subunit is essential for PGD<sub>2</sub>-mediated resolution of inflammation[J]. *J Exp Med*, 2016, 213(10): 2209-2226.
- [32] KONG D P, WAN Q Y, LI J J, et al. DP1 activation reverses age-related hypertension via NEDD4L-mediated T-bet degradation in T cells[J]. *Circulation*, 2020, 141(8): 655-666.
- [33] KONG D P, YU Y. Prostaglandin D<sub>2</sub> signaling and cardiovascular homeostasis[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2022, 167: 97-105.
- [34] WEINTRAUB N L, BLOMKALNS A L, OGBI M, et al. Role of prostaglandin D<sub>2</sub> receptors in the pathogenesis of abdominal aortic aneurysm formation [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2022, 136(5): 309-321.
- [35] WOODWARD D F, JONES R L, NARUMIYA S. International union of basic and clinical pharmacology. LXXXIII: classification of prostanoid receptors, updating 15 years of progress[J]. *Pharmacol Rev*, 2011, 63(3): 471-538.
- [36] YANG C, LIU X X, CAO Q, et al. Prostaglandin E receptors as inflammatory therapeutic targets for atherosclerosis[J]. *Life Sci*, 2011, 88(5/6): 201-205.
- [37] OWENS A P 3RD, EDWARDS T L, ANTONIAK S, et al. Platelet inhibitors reduce rupture in a mouse model of established abdominal aortic aneurysm [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35(9): 2032-2041.
- [38] XU H, FANG B Y, BAO C Z, et al. The prostaglandin E<sub>2</sub> receptor EP4 promotes vascular neointimal hyperplasia through translational control of tenascin C via the cAPM/PKA/mTORC1/rpS6 pathway[J]. *Cells*, 2022, 11(17): 2720.
- [39] PAVLOVIC S, DU B H, SAKAMOTO K, et al. Targeting prostaglandin E<sub>2</sub> receptors as an alternative strategy to block cyclooxygenase-2-dependent extracellular matrix-induced matrix metalloproteinase-9 expression by macrophages [J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(6): 3321-3328.
- [40] HIROMI T, YOKOYAMA U, KUROTAKE D, et al. Excessive EP4 signaling in smooth muscle cells induces abdominal aortic aneurysm by amplifying inflammation[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40(6): 1559-1573.
- [41] TAKAYAMA K, SUKHOVA G K, CHIN M T, et al. A novel prostaglandin E receptor 4-associated protein participates in antiinflammatory signaling[J]. *Circ Res*, 2006, 98(4): 499-504.
- [42] GARGIULO S, ROSSIN D, TESTA G, et al. Up-regulation of COX-2 and mPGES-1 by 27-hydroxycholesterol and 4-hydroxynonenal: a crucial role in atherosclerotic plaque instability[J]. *Free Radic Biol Med*, 2018, 129: 354-363.
- [43] AVENDAÑO M S, GARCÍA-REDONDO A B, ZALBA G, et al. mPGES-1 (microsomal prostaglandin E synthase-1) mediates vascular dysfunction in hypertension through oxidative stress[J]. *Hypertension*, 2018, 72(2): 492-502.
- [44] ZHAI Z Y, ZHANG X J, DING Y C, et al. Eugenol restrains abdominal aortic aneurysm progression with down-regulations on NF- $\kappa$ B and COX-2 [J]. *Phytother Res*, 2022, 36(2): 928-937.
- [45] LIU B, KONG J, AN G P, et al. Regulatory T cells protected against abdominal aortic aneurysm by suppression of the COX-2 expression [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(10): 6766-6774.
- [46] MOLINA-SÁNCHEZ P, DEL CAMPO L, ESTEBAN V, et al. Defective p27 phosphorylation at serine 10 affects vascular reactivity and increases abdominal aortic aneurysm development via Cox-2 activation [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2018, 116: 5-15.
- [47] SOLÀ-VILLÀ D, DILMÉ J F, RODRÍGUEZ C, et al. Expression and cellular localization of 15-hydroxy-prostaglandin-dehydrogenase in abdominal aortic aneurysm[J]. *PLoS One*, 2015, 10(8): e0136201.
- [48] MUSIEK E S, GAO L, MILNE G L, et al. Cyclopentenone isoprostanes inhibit the inflammatory response in macrophages[J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(42): 35562-35570.
- [49] MONTUSCHI P, BARNES P, ROBERTS L J 2ND. Insights into oxidative stress: the isoprostanes [J]. *Curr Med Chem*, 2007, 14(6): 703-717.

(此文编辑 文玉珊)