

内源性脂质抗炎介质在炎症消退中的研究进展

吴镇杰

浙江省台州医院 317000

〔摘要〕 炎症消退是由多种细胞参与，内源性抗炎介质严格调控的程序化过程。这些内源抗炎介质包括：脂质、蛋白质以及气体分子等。其中脂质的代谢产物，比如脂氧素和消退素，它们可以抑制促炎细胞因子的产生、抑制炎症细胞的迁移和粘附、促进炎症细胞凋亡及凋亡后清除，在炎症消退过程中发挥着至关重要的作用。现将内源性脂质介质及其作用机制进行简要综述。

〔关键词〕 炎症消退；内源性脂质抗炎介质；脂氧素；消退素

〔中图分类号〕 R392.8 **〔文献标识码〕** A **〔文章编号〕** 2095-7165 (2024) 09-175-02

炎症是机体对感染或损伤所发生的防御反应，也是多种疾病发生发展的基础性病理生理机制。但其因遗传或环境因素而失控时，可造成自身组织的广泛损坏。支气管哮喘，慢性阻塞性肺疾病，甚至癌症，虽然病因不同，但都是由免疫调节功能失调所引起的。目前传统的抗炎药物，比如非甾体类、类固醇类和生物药物，主要抑制炎症的发生发展。这些药物虽然可以改善疾病症状，但易造成免疫抑制导致炎症迁移不愈，并且在很大一部分患者中无效。此外，药物副作用会妨碍机体内源性稳态系统，使机体易于感染。越来越多的研究表明，炎症的消退不是炎症反应被动的终止，而是由内源性抗炎介质严格调控的程序化过程。以脂氧素 (Lipoxins, LXs) 和消退素 (Resolvins, Rvs) 为代表的内源性脂质抗炎介质能够迅速启动炎症消退并抑制炎症反应进展。因此，通过积极调动内源性抗炎介质以促进炎症消退的治疗方式相比传统治疗方式，对机体不良反应明显减少，可以成为炎症治疗的一种新策略。本文就内源性脂质抗炎介质及其作用机制进行综述。

1 脂氧素

1.1 脂氧素的来源

LXs 是 Serhan 等^[1]发现的二十烷类家族中的一类花生四烯酸 (arachidonic acid, AA) 的代谢产物。LXs 主要通过跨细胞途径，由 AA 经不同脂氧酶 (lipoxygenase, LO) 按顺序催化合成。LXs 作为 AA 的重要代谢产物，被誉为是炎症反应的“刹车信号”或“停止信号”^[2]，其中 LXA4 的研究最为广泛。LXs 主要有 3 条跨细胞合成途径。此外，阿司匹林可以将环氧化酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 乙酰化，使其具有 LO 活性，催化 AA 合成 15-*epi*-LXA4 和 15-*epi*-LXB4，其中 15-*epi*-LXA4 即阿司匹林诱生型脂氧素 (aspirin-triggered lipoxins, ATL)。ATL 与 LXs 生物学作用相类似，但其性质更加稳定。

1.2 脂氧素的失活

LXs 生成后在局部炎症部位发挥作用，然后迅速被代谢失活^[3]。LXA4 通过 15-*羟*基前列腺素脱氢酶 (15-PGDH) 作用形成无活性的 13, 14-*二氢*-15-*OXO*-LXA4，LXB4 可被 15-PGDH 作用形成 5-*OXO*-LXB4。除此之外，PMN 还可将 LXA4，LXB4 代谢为 20-*羟*-LXA4 及 20-*羟*-LXB4 而失活。

1.3 脂氧素的受体

LXA4 和 ATL 的生物学作用通过脂氧素 A4 受体 (ALX receptor, ALX) 介导，ALX 一种特异性 G 蛋白偶联受体 (G

Protein-Coupled Receptors, GPCR)，广泛存在于小鼠、大鼠和人组织中。ALX 也被称为甲酰肽受体 2 (formyl peptide receptor 2, FPR2)。LXA4 和 ATL (不包过 LXB4) 与 ALX 具有高度亲和力。人的 ALX 分布于各种细胞中，包括 T 细胞，单核细胞，巨噬细胞，滑膜成纤维细胞和肠上皮细胞。在酵母多糖诱导的急性腹膜炎模型中，ALX 转基因小鼠中性粒细胞的浸润程度与其野生型相比明显减少^[4]。除 ALX 外，LXs 还部分激活半胱氨酰白三烯受体 1。

1.4 脂氧素的生物学作用

LXA4 不仅能够抑制中性粒细胞的聚集与活化，抑制炎症因子的生成，在多种炎症疾病的消退过程中发挥重要作用^[5]。而且还能够促进单核细胞趋化与粘附，促进巨噬细胞摄取并清除凋亡的中性粒细胞。ATL 除了与内源性 LXA4 相同的生物学活性外，还具有其他特性，包括引起血管舒张和内皮细胞产生一氧化氮。除此之外，LXs 还具有抗纤维化作用。

2 消退素

2.1 消退素的来源、分类

根据合成途径的不同，Rvs 可分为源自 ω 3-二十二碳五烯酸 (EPA) 的 E 类消退素 (RvE)、源自 ω 3-二十二碳六烯酸 (DHA) 的 D 类消退素 (RvD)。Rvs 主要由 EPA 和 DHA 通过跨细胞途径，在一系列酶促反应催化下合成。EPA 先经 COX-2 氧化或者在 CYP450 酶作用下合成 18R-HEPE，再通过 5-L0 氧化成 RvE1^[6]。RvE2 是 EPA 衍生的第二个 E 类消退素，在结构上与 RvE1 不同。RvD 有四个成员，包括 RvD1，RvD2，RvD3 和 RvD4^[7]。

2.2 消退素的受体

RvE1 受体包括趋化因子样受体 23 (ChemR23) 和白三烯 B4 受体 1 (BLT1)。ChemR23 在不同组织的表达量完全不同。与 ALX 一样，ChemR23 也可以与甲酰肽配体结合，来发挥抗炎作用。RvE1 与 ChemR23 结合，抑制 NF- κ B 通路，抑制炎症因子的合成，同时也参与调节 MAPK 通路。RvE1 还能与 BLT1 结合，作为部分拮抗剂抑制中性粒细胞的活化^[8]。因此，RvE1 可以偶联两种不同的受体来抑制促炎反应，增强炎症消退。RvD1 可作用于两个受体：ALX 和 G 蛋白偶联受体 (GPR32)，而 GPR32 主要表达于巨噬细胞^[9]。

2.3 消退素的生物学作用

研究表明，消退素能够抑制中性粒细胞和树突状细胞跨微血管内皮迁移并增强粘膜上皮细胞的清除能力，抑制活性

氧的产生,促进巨噬细胞吞噬凋亡小体,抑制促炎细胞因子的合成。研究发现,RvE1可促进脓毒症心肌病中炎症的消退^[10]。RvD1可通过抑制炎症反应,降低主动脉瘤形成^[11]。在原位肝癌小鼠模型中,RvD1通过促进Th2向Th1分化,抑制肝癌的生长和转移^[12]。

3 炎症信号通路

3.1 NF-κB 信号通路

NF-κB 家族包括 p65(Re1A)、RelB、c-Rel、p50 和 p52,它们互相结合可以形成同源/异源二聚体。其中 p50 / p65 是发现最早、分布最广、发挥最主要生理作用的 NF-κB 成员,所以 NF-κB 通常是指 p50/p65 异源二聚体。在许多细胞中,NF-κB 复合物与核转录因子 κB 抑制因子(inhibitor of kappa B, IκB)结合以无活性的状态主要存在于胞浆中。当外界刺激作用于机体时,机体细胞胞浆中 IκB 蛋白降解,活化的 NF-κB 二聚体从胞浆转移至胞核,再与核内 DNA 上相应的靶向序列结合,介导促炎症相关基因的表达,从而启动炎症反应。

NF-κB 通路的异常活化与炎症的发生发展密切相关。如何抑制 NF-κB 通路的激活,成为炎症消退的研究热点。在小鼠急性胰腺炎模型中,RvD1可降低炎症因子水平,显著减轻炎症^[13]。LXA4可通过调控 NF-κB 通路以抑制百草枯相关急性肺损伤的进展^[14]。LXA4可抑制 NF-κB 通路的激活从而减轻骨关节炎,抑制破骨细胞的形成和分化^[15]。在脓毒症急性肾损伤动物模型中,LXA4抑制 NF-κB 通路,减少促炎细胞因子 IL-1β、IL-6 和 TNF-α 的产生,从而发挥保护性作用^[16]。

3.2 MAPK 信号通路

MAPK 是一类广泛分布于各种细胞内的丝氨酸苏氨酸蛋白调节激酶,主要包括三个成员:ERK1/2, p38 和 JNK。活化前的 MAPK 位于细胞胞浆,一旦磷酸化后进入核内,与 DNA 上相应的转录因子等结合,与炎症等病理过程关系密切。

对 MAPK 信号通路的抑制是 LXs 和 Rvs 发挥抗炎促消退效应的重要途径。RvE1通过抑制 MAPK 通路的信号转导下调 TNF-α 表达,从而促进炎症消退^[17]。Li^[18]等研究发现,LXA4通过抑制 p38 MAPK 信号通路的活化,减少 IL-1β、IL-6 和 TNF-α 的产生,减轻滑膜组织增生。

4 总结

炎症消退已成为炎症研究的新方向,促进炎症及时消退也代表着炎症治疗的全新策略。LXs 和 Rvs 作为一类重要的内源性脂质抗炎介质,能够抑制炎症细胞的浸润和促炎细胞因子的产生,并促进巨噬细胞对凋亡炎症细胞的吞噬,在炎症反应过程中发挥广泛的负性调节作用,同时也为安全高效的新型抗炎药物展示了美好广泛的开发应用前景。目前,内源性脂质抗炎介质在炎症消退过程中的作用机制仍需进一步的深入研究。

[参考文献]

[1]Serhan CN, Hamberg M, Samuelsson B. Lipoxins: novel series of biologically active compounds formed from arachidonic acid in human leukocytes[J].Proc Natl Acad Sci U S A,1984,81(17):5335-9.
[2]HAN M, LAI S, GE Y,et al. Changes of lipoxin A4 and the anti-inflammatory role during parturition[J]. Reprod Sci,2022,29

(4): 1332-1342.

[3]ISMAEL A,ZEESHAN M,HANSEN J H.Synthesis of aromatic lactone analogues of lipoxin A4[J]. BMC Res Notes,2022,15(1): 30.

[4]Devchand PR, Arita M, Hong S, et al. Human ALX receptor regulates neutrophil recruitment in transgenic mice: roles in inflammation and host defense[J]. FASEB J, 2003, 17(6): 652-659.

[5]Pan W H, Hu X, Chen B,et al.The Effect and Mechanism of Lipoxin A4 on Neutrophil Function in LPS-Induced Lung Injury[J].Inflammation,2022, 45(5):1950-1967.

[6]Brennan E, Kantharidis P, Cooper ME,et al. Pro-resolving lipid mediators: regulators of inflammation, metabolism and kidney function[J]. Nat Rev Nephrol, 2021, 17(11):725-739.

[7]Molaei E, Molaei A, Hayes AW,et al. Resolvin D1, therapeutic target in acute respiratory distress syndrome[J]. Eur J Pharmacol,2021,911:174527..

[8]Pirault J, Bäck M. Lipoxin and Resolvin Receptors Transducing the Resolution of Inflammation in Cardiovascular Disease[J]. Front Pharmacol, 2018, 9:1273.

[9]Sriram K, Antonio R, Nan C, et al. Resolvin D1 binds human phagocytes with evidence for proresolving receptors[J]. Proc Natl Acad Sci USA,2010,107(4): 1660-1665.

[10]Zhang J,Wang M,Ye J,et al.The Anti-inflammatory Mediator Resolvin E1 Protects Mice Against Lipopolysaccharide-Induced Heart Injury[J].Front Pharmacol,2020,11:203.

[11]Drenjan evi I, Pitha J. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids-Vascular and Cardiac Effects on the Cellular and Molecular Level (Narrative Review)[J]. Int J Mol Sci,2022,23(4):2104.

[12]王燕平,曹艳敏,王新蕾.消退素 D1 对原位肝癌的抗癌作用及其对 Th1/Th2 平衡的影响[J].免疫学杂志,2023, 39(9):754-760.

[13]赵孝文,胡翠,鲍峻峻,等.消退素 D1 对急性胰腺炎小鼠的保护作用及其机制[J].中华消化杂志,2016, 36(6): 422-425.

[14]Li Y, Wang N, Ma Z,et al. Lipoxin A4 protects against paraquat-induced acute lung injury by inhibiting the TLR4/MyD88-mediated activation of the NF-κB and PI3K/AKT pathways[J].Int J Mol Med,2021,47(5):86.

[15]Wang L, Su W, Zheng X,et al. BML-111 inhibits osteoclast differentiation by suppressing the MAPK and NF-κB pathways, alleviating deterioration of the knee joints in a CIA rat model[J]. Cell Biol Int,2023, 47(5):954-968.

[16]龚书豪,曹春水,王纒,等.脂氧素 A4 抑制 TLR4/MyD88/NF-κB 通路减缓脓毒症急性肾损伤[J].安徽医科大学学报,2024, 59(02):275-281.

[17]Payal K, Levy BD. Resolvins and protectins: mediating solutions to inflammation[J]. Br J Pharmacol, 2010, 158(4): 960-971.

[18]Li J, Sun Q, Zheng C,et al. Lipoxin A4-Mediated p38 MAPK Signaling Pathway Protects Mice Against Collagen-Induced Arthritis[J].Biochem Genet,2021, 59(1):346-365.