

炎症调控介质 - 脂氧素的研究进展

马 利, 黄中华, 梁 宁(综述)

基金项目: 广西卫生厅科研课题(桂卫:Z2009138)

作者单位: 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院麻醉科

作者简介: 马 利(1968-), 男, 博士, 副主任医师, 研究方向: 心血管手术麻醉。E-mail: mali831410@yahoo.com.cn

[摘要] 脂氧素是花生四烯酸的一种脂氧化酶代谢物, 近年来研究发现脂氧素对多种炎性细胞的功能和多种炎症相关基因的表达有广泛的调节作用, 能促进炎症反应的及时消退, 是机体内一种重要的内源性脂质抗炎介质, 是炎症消退机制研究中的热点, 有可能以此开发出一类新药, 具有良好的临床应用前景。

[关键词] 脂氧素; 炎症; 抗炎介质; 炎症消退

[中图分类号] R 364.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2010)01-0092-03

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2010.01.42

Lipoxins: An update on endogenous regulators of inflammation MA Li, HUANG Zhong-hua, LIANG Ning. Department of Anesthesiology, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

[Abstract] Lipoxins are a class of eicosanoid that possesses a wide spectrum of antiinflammatory and proresolution bioactivities that include inhibition of leukocyte-mediated injury, stimulation of macrophage clearance of apoptotic neutrophils, repression of proinflammatory cytokine production, modulation of cytokine-stimulated metalloproteinase activity, and inhibition of cell proliferation and migration. These data suggest that lipoxins may be considered as promising therapeutic approaches to many inflammatory diseases.

[Key words] Lipoxins; Inflammation; Inflammatory mediators; Inflammatory regression

适度的炎症反应是宿主抵抗疾病、维持机体健康的重要防御机制之一, 但过度的炎症反应也导致多种疾病的发生发展。彻底阐明急性炎症反应是如何消退的具有非常重要的意义, 有助于掌握炎症性疾病的分子基础。目前发现, 炎症的消退过程也和炎症的发生一样, 是一个主动和程序化过程^[1], 由内源性的脂质/化学介质控制炎症反应的及时消退是防止炎症走向慢性化的关键环节, 研究较多的一种重要的内源性脂质抗炎介质是脂氧素(lipoxins, LX)。鉴于这种内源性炎症消退机制成为近年来炎症研究的新热点, 可能成为炎症相关疾病治疗的新靶标, 本文对脂氧素的生物学作用及其机理、在疾病中的变化与作用、临床应用前景等方面综述如下。脂氧素是 Serhan 和其同事^[2]于 1984 年发现的二十烷类(eicosanoids)家族中一类花生四烯酸(arachidonic acid, AA)的产物, 主要在炎症等病理过程中通过跨细胞途径来合成, 在炎症反应中发挥广泛的调节作用^[3]。

1 脂氧素的家族成员、合成途径及其作用机理

1.1 脂氧素的家族成员 脂氧素的结构特征是分子中包含三个羟基和四个共轭双键, 根据分子中羟基位置和构象的不同可分为四种: LXA4、LXB4、15-epi-LXA4 和 15-epi-LXB4。

1.2 脂氧素合成途径 脂氧素主要通过跨细胞途径来合成, 具体来说有 3 条途径^[4]。第一条途径由 12-脂加氧酶

(12-lipoxygenase, 12-LO)、5-脂加氧酶(5-lipoxygenase, 5-LO)合成。在血管腔内, 花生四烯酸在白细胞内通过 5-脂加氧酶途径合成白三烯 A4(leukotriene A4, LTA4)后, 被转入血小板内, 由 12-脂加氧酶催化生成 LXA4 或 LXB4。第二条途径由 15-脂加氧酶、5-脂加氧酶合成。在上皮细胞、单核细胞及嗜酸性粒细胞内花生四烯酸也可被 15-脂加氧酶催化生成中间产物后, 再由中性粒细胞中的 5-脂加氧酶催化生成 LXA4 或 LXB4。第三条途径是阿司匹林诱发的环加氧酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)、5-脂加氧酶合成途径。当上皮细胞中的环加氧酶-2 被阿司匹林乙酰化后, 其无法催化花生四烯酸生成前列腺素, 却有 15R-脂加氧酶的功能。经这条途径合成的脂氧素的 15C 上的羟基为 R 构象, 即 15-epi-LXA4 和 15-epi-LXB4, 也称为阿司匹林诱生的脂氧素(aspirin-triggered lipoxins, ATL)。

1.3 脂氧素的失活 脂氧素生成后在局部组织发挥作用, 然后被单核细胞的脱氢酶作用而迅速失活, 主要的脱氢酶是 15-羟基前列腺素脱氢酶(15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase, 15-PGDH)和 15-氧前列腺素 13-还原酶(15-oxo-prostaglandin 13-reductase, PGR)即白三烯 B-12-羟基脱氢酶(leukotriene B4 12-hydroxydehydrogenase, LTB4DH)^[5]。

1.4 脂氧素合成的调节 白介素(IL)-4、IL-13 可促进 15-

LO 表达与活性,促进脂氧素生成。IL-3、粒细胞单核细胞集落刺激因子(GM-CSF)、血小板衍生的生长因子(PDGF)、血小板与白细胞的黏附可通过促进 5-LO 表达而增加脂氧素生成。糖皮质激素减少 PMN 的 5-LO 转录活性而减少脂氧素生成,但增加人单核细胞的 5-LO 活性可使脂氧素增多。IL-1 β 、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)通过促进乙酰化 COX-2 活性而促进 ATL 合成。

1.5 脂氧素的作用机理 脂氧素的抗炎、促炎症消退作用是通过作用于不同受体实现的^[6]。首先,作为脂氧素受体激动剂激活脂氧素受体。脂氧素受体具有七次跨膜结构,N 端位于胞外、C 端在内,属于 G 蛋白偶联受体超家族成员,在 DNA 水平与甲酰肽受体(N-formyl peptide receptor, FPR)具有同源性,其特点是具有配体特异性和立体结构选择性;其次,作为半胱氨酸-白三烯受体拮抗剂阻断白三烯的作用;再者,脂氧素可以与树突状细胞的一种核受体-芳香烃受体结合,促进细胞因子信号传导抑制因子的表达;最后,脂氧素可能与多种生长因子受体(VEGF, PDGF, CTGF 受体)结合,抑制血管形成和肾小球系膜细胞增殖。脂氧素与不同细胞表面的脂氧素受体结合活化后,通过以下信号转导途径发挥不同效应:(1)细胞外信号调节激酶(ERK)途径。促进三磷酸肌醇(IP3)合成及活化蛋白激酶 C(PKC),使 p42、p44 磷酸化,由于丝裂原激活的蛋白激酶(MAPK)中 ERK 过度活化,导致 cdk 抑制因子蛋白(p27)表达与 DNA 合成抑制。(2) p38 途径。p38 蛋白磷酸化使细胞膜磷脂重构,产生磷脂酸,不启动 IP₃,不增加细胞内 Ca²⁺及 cAMP。(3) JNK 途径。GPCR 活化应激活的蛋白激酶(SAPK)/c-Jun N 末端激酶(JNK)而发挥效应。(4)多萜醇磷酸(polyisoprenyl phosphate, PIPP)途径。作用于 PIPP 中的前角鲨烯二磷酸(presqualene diphosphate, PSDP),使 PSDP 重构而积聚,抑制中性粒细胞的活性及功能。

2 脂氧素的生物学作用

炎症的发生与消散过程受多种因素调控,其中脂氧素与白三烯相互拮抗。在炎症发生环节,白三烯、TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8 及血小板活化因子等炎症介质起作用;在炎症消散环节,脂氧素、消退素、IL-4、IL-10、IL-13 等抗炎介质起作用。脂氧素有强力的抗炎效应,称之为炎症反应的“刹车信号(braking signals)”或“停止信号(stop signals)”^[7]。

2.1 脂氧素对炎症相关基因表达的影响 脂氧素能抑制炎性刺激引起的多种细胞因子、趋化因子、黏附分子的表达,一方面,脂氧素能促进抗炎性细胞因子 IL-4 的表达,反过来,IL-4 又能上调脂氧素受体的表达,这种正反馈的机制能够产生放大的抗炎效应。研究发现脂氧素及其类似物的作用环节在于减少 ONOO⁻的生成。ONOO⁻由一氧化氮(NO)和超氧阴离子(O₂⁻)反应生成,能对 I- κ B 的特定酪氨酸残基进行硝化,促进 I- κ B 的降解,引起 NF- κ B 向核内的转位而促进相应基因的表达。脂氧素通过抑制磷脂酶 D 的活性间接影响 NADPH 氧化酶的组装,抑制 O₂⁻的生成而减少 ONOO⁻生成,从而下调众多炎症相关基因的表达^[8]。

2.2 对炎性细胞的作用 脂氧素对不同的白细胞发挥不同的作用^[9]。脂氧素既可以通过下调趋化因子和黏附分子的表达抑制中性粒细胞趋化、黏附和渗出,明显减轻炎症部位中性粒细胞的浸润;还能抑制中性粒细胞的活性,包括抑制炎性刺激引起的中性粒细胞中活性氧的产生及炎性细胞因子的表达。脂氧素在嗜酸性粒细胞浸润为主的炎症过程中也起到了积极的抗炎促消退作用,脂氧素能下调 IL-5 及嗜酸性粒细胞趋化蛋白的表达,从而减轻嗜酸性粒细胞的渗出。与以上作用相反,脂氧素能促进单核细胞向炎症部位的趋化,但并不诱发活性氧的产生,也不增强单核巨噬细胞的细胞毒性。另外,脂氧素能促进巨噬细胞对凋亡中性细胞的吞噬,有着积极的抗炎促消退效应。

3 脂氧素在某些疾病中的变化

3.1 哮喘 Tahan F 及其同事^[10]研究了运动性哮喘儿童在运动诱发哮喘前后血浆中脂氧素 A4 的变化,并与非运动诱发的哮喘儿童进行了对比,发现运动前两组儿童血浆中脂氧素 A4 水平无差别,运动后均迅速降低,但是非运动诱发的哮喘儿童脂氧素 A4 水平高于运动性哮喘儿童,脂氧素 A4 水平与第 1 秒时间肺活量呈负相关,提示运动性哮喘的发作与患儿体内脂氧素 A4 合成能力降低有关。而 Planaguma A^[11]等检测了重症哮喘病人肺泡灌洗液中白三烯的含量、脂氧素及其受体的基因和蛋白表达,发现与轻症哮喘患者相比,重症哮喘患者中脂氧素及其受体的基因和蛋白表达降低,而白三烯的含量升高,提示重症哮喘患者体内脂氧素信号转导通路存在缺陷。

3.2 动脉粥样硬化 目前认为动脉粥样硬化是一种血管壁的炎症性疾病,有研究显示,其发生与局部抗炎性调质,包括脂氧素的合成降低有关^[12]。

3.3 年龄老化 Gangemi S 等^[13]的研究显示,随着年龄的增长,人体内脂氧素等抗炎性调质降低,缺少炎症反应的“终止信号”,这可能导致与老化有关的疾病发生。

4 脂氧素在防治疾病中作用

4.1 肾小球肾炎 肾小球肾炎的病理变化以大量的白细胞浸润和肾小球系膜细胞的大量增生为特征,系膜细胞的增生又与基质的沉积和肾小球的硬化密切相关,总的结果,肾小球毛细血管减少,肾小球血流量下降,肾小球滤过率降低,肾功能受损。白三烯 D4 通过激活 MAPK 系统而刺激系膜细胞的增殖,脂氧素对白三烯 D4 的这一效应有拮抗作用,能抑制系膜细胞的增值,减轻肾脏病变^[14]。

4.2 内毒素诱导的肺损伤 内毒素诱导急性肺内炎症反应的主要病理学特征是肺组织中大量中性粒细胞浸润和肺微血管损伤所致的肺水肿。研究发现脂氧素可能通过诱导 HO-1 的表达,一方面减少 NO 生成,另一方面发挥 HO-1 抗氧化的能力,减少氧自由基的生成,从而减少 ONOO⁻的形成,减轻肺组织损伤^[15]。

4.3 博来霉素诱导的肺纤维化 Martins V^[16]研究发现一种人工合成的阿司匹林诱生的脂氧素类似物可以预防和治疗博来霉素诱导的肺纤维化,其机理是通过抑制炎症反应和成

纤维细胞聚集分化导致的基质沉着。

5 启示与展望

糖皮质激素、免疫抑制剂、阿司匹林等非甾体类抗炎药在治疗炎症的同时对全身有多系统、多器官的毒副作用。而脂氧素是一类重要的内源性抗炎介质,主要在炎症等病理过程中产生和发挥效应,并不参与各种生理功能的维持,因而这种新型抗炎药物不会干扰机体的正常生理活动;能抑制促炎因子的表达,刺激抑炎因子的表达;抑制中性粒细胞的致炎效应而促进巨噬细胞对凋亡中性粒细胞的吞噬,无明显毒副作用,全身应用不降低血压、肾功能、免疫功能、骨髓造血功能等,有良好的临床应用前景。脂氧素在体内可被迅速代谢失活,近年来已合成脂氧素的稳定同系物,可作为药物试用。如16-苯氧基-LXA₄、15-环己基-LXA₄,合成的ATL的稳定同系物有15R/S-甲基-LXA₄、15-epi-16-对氟化物-苯氧基-LXA₄、15-epi-16-苯氧基-LXA₄等。从抗炎治疗的策略上讲,通过积极调动内源性抗炎系统以促进炎症消退的治疗方式比传统的抑制炎症的治疗方式更具优势。因为,炎症反应本身是机体的一种防御反应,传统的抗炎药物抑制炎症的发生发展,从一定意义上说,不利于病原的清除,容易导致炎症的慢性化。更为合理的治疗方式应该是在致炎因素清除后,及时终止炎症反应,促进炎症的消退。目前,随着研究的深入,必将全面地揭示脂氧素的病理生理意义、详细地阐明其效应机理,并最终研制出具有临床应用价值的新型抗炎药物,为炎症性疾病的治疗提供更加有效且更加安全的手段。

参考文献

- 1 Serhan CN, Chiang N. Endogenous pro-resolving and anti-inflammatory lipid mediators: a new pharmacologic genus [J]. *Br J Pharmacol*, 2008, 153(S1): S200 - S215.
- 2 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 USA*, 1984, 81(17): 5335 - 5339.
- 3 Kebir DE, Jozsef L, Filep JC. Opposing regulation of neutrophil apoptosis through the formyl peptide receptor-like 1/lipoxin A₄ receptor: implications for resolution of inflammation [J]. *J Leukoc Biol*, 2008, 84(3): 600 - 606.
- 4 Fierro IM, Serhan CN. Mechanisms in anti-inflammation and resolution: the role of lipoxins and aspirin-triggered lipoxins [J]. *Braz J Med Biol Res*, 2001, 34(5): 555 - 566.
- 5 Gronert K, Martinsen-Niakanen T, Ravasi S, et al. Selectivity of recombinant human leukotriene D₄ leukotriene B₄ and lipoxin A₄ receptors with aspirin-triggered 15-epi-LXA₄ and regulation of vascular and inflammatory responses [J]. *Am J Pathol*, 2001, 158(1): 3 - 9.
- 6 Chiang N, Serhan CN, Dahlén S-E, et al. The lipoxin receptor ALX: potent ligand-specific and stereoselective actions in vivo [J]. *Pharmacol Rev*, 2006, 58(3): 463 - 487.
- 7 Goh J, Baird AW, O'Keane C, et al. Lipoxin A(4) and aspirin-triggered 15-epi-lipoxin A(4) antagonize TNF-alpha-stimulated neutrophil-enterocyte interactions in vitro and attenuate TNF-alpha-induced chemokine release and colonocyte apoptosis in human intestinal mucosa ex vivo [J]. *J Immunol*, 2001, 167(5): 2772 - 2780.
- 8 József L, Zouki C, Petasis NA, et al. Lipoxin A₄ and aspirin-triggered 15-epi-lipoxin A₄ inhibit peroxynitrite formation, NF-kappa B and AP-1 activation, and IL-8 gene expression in human leukocytes [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99(20): 13266 - 13271.
- 9 Levy BD, De Sanctis GT, Devchand PR, et al. Multi-pronged inhibition of airway hyper-responsiveness and inflammation by lipoxin A(4) [J]. *Nature Medicine*, 2002, 8(9): 1018 - 1023.
- 10 Tahan F, Saraymen R, Cumus H. The role of lipoxin A₄ in exercise-induced bronchoconstriction in asthma [J]. *J Asthma*, 2008, 45(2): 161 - 164.
- 11 Planaguma A, Kazani S, Marigowda G, et al. Airway lipoxin A₄ generation and lipoxin A₄ receptor expression are decreased in severe asthma [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 178(6): 574 - 582.
- 12 Merched AJ, Ko K, Gotlinger KH, et al. Atherosclerosis: evidence for impairment of resolution of vascular inflammation governed by specific lipid mediators [J]. *FASEB J*, 2008, 22(10): 3595 - 3606.
- 13 Gangemi S, Pescara L, D'Urbano E, et al. Aging is characterized by a profound reduction in anti-inflammatory lipoxin A₄ levels [J]. *Exp Gerontol*, 2005, 40(7): 612 - 614.
- 14 Wu SH, Liao PY, Yin PL, et al. Elevated expressions of 15-lipoxygenase and lipoxin A₄ in children with acute poststreptococcal glomerulonephritis [J]. *Am J Pathol*, 2009, 174(1): 115 - 122.
- 15 Jin SW, Zhang L, Lian QQ, et al. Posttreatment with aspirin-triggered lipoxin A₄ analog attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice: the role of heme oxygenase-1 [J]. *Anesth Analg*, 2007, 104(2): 369 - 377.
- 16 Martins V, Valença SS, Farias-Filho FA, et al. ATLa, an aspirin-triggered lipoxin A₄ synthetic analog, prevents the inflammatory and fibrotic effects of bleomycin-induced pulmonary fibrosis [J]. *J Immunol*, 2009, 182(9): 5374 - 5381.

[收稿日期 2009-09-22][本文编辑 宋卓孙 黄晓红]