

文章编号: 1004-0374(2012)01-0054-04

促炎症消退新介质: 消退素与保护素

袁红梅¹, 万敬员¹, 张 力^{2*}

(1 重庆医科大学药理学教研室, 重庆 400016; 2 重庆医科大学病理生理学教研室, 重庆 400016)

摘要: 炎症启动 (initiation)、发展之后的消退 (resolution) 是受到体内促消退介质 (pro-resolving mediator) 调控的主动过程。继发现由花生四烯酸衍生的脂氧素 (lipoxin) 后, 新近又从炎症消退阶段的炎性渗出物中分离出由 ω -3 多不饱和脂肪酸转化而来的消退素 (resolvin) 与保护素 (protectin), 它们也具有强效的抗炎促消退效应, 成为促炎症消退介质的新成员。

关键词: 消退素; 保护素; 炎症; 炎症消退; 不饱和脂肪酸

中图分类号: R364.5; Q518.4; Q548 **文献标志码:** A

Novel pro-resolving mediators: resolvin and protectin

YUAN Hong-Mei¹, WAN Jing-Yuan¹, ZHANG Li^{2*}

(1 Department of Pharmacology, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China;

2 Department of Pathophysiology, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

Abstract: The resolution phase of inflammation, subsequent to its initiation and development phase, is an active process regulated by endogenous pro-resolving mediators. Following the discovery of lipoxin derived from arachidonic acid, the ω -3 polyunsaturated fatty acids (PUFAs)-derived resolvin and protectin were recently identified from the inflammatory exudates during the spontaneously resolution phase of inflammation. They are new members of pro-resolving mediator family with potent anti-inflammatory and pro-resolving effects.

Key words: resolvin; protectin; inflammation; inflammation resolution; polyunsaturated fatty acids

炎症是机体抵抗感染与损伤的重要防御机制, 但过度的失控性炎症反应又可造成自身组织细胞的非特异性杀伤, 成为众多炎症相关性疾病发生发展的基础性病理机制。为限制炎症的过度发展并促进炎症及时消退, 机体会内源性地产生一系列促炎症消退介质 (pro-resolving mediator), 由花生四烯酸衍生的、被喻为炎症“刹车信号 (braking signal)”的脂氧素 (lipoxin) 便是其中的典型代表分子^[1]。继发现脂氧素后, Schwab 等^[2]运用高通量的脂质组学 (lipidomics) 技术, 又从小鼠腹腔腔炎性渗出物中分离出由 ω -3 多不饱和脂肪酸衍生的促炎症消退分子——消退素 (resolvin) 和保护素 (protectin)。它们与脂氧素一起构成了促炎症消退介质的三大新兴家族。

1 消退素与保护素的分类与结构

目前发现的消退素主要包含 10 种 (表 1), 根

据来源 ω -3 多不饱和脂肪酸的不同, 消退素可分为 E 类和 D 类。前者来源于二十碳五烯酸 (eicosapentaenoic acid, EPA), 称 E 类消退素 (resolvin E, RvE); 而后者来源于二十二碳六烯酸 (docosahexaenoic acid, DHA), 称为 D 类消退素 (resolvin D, RvD)^[3]。

RvE 共有 2 种, 其分子结构与脂氧素较为类似, 均包含多羟和多不饱和共轭双键, 但 RvE 中包含 5 个双键。RvE1 的结构为 5S,12R,18R- 三羟 - 6Z,8E,10E,14Z,16E- 二十碳五烯酸 (图 1), 而 RvE2 的结构为 5S,18R- 二羟 -6E,8E,11Z,14Z,16E- 二十碳五烯酸^[3-4](表 1)。

收稿日期: 2011-08-10; 修回日期: 2011-10-09

基金项目: 国家自然科学基金项目(81071446)

*通信作者: E-mail: zhangli@cqmu.edu.cn; Tel: 023-68485478

RvD 的碳链长度为 22C, 包含 6 个双键, 共有 8 种, 其中 4 种在炎症消退过程中自然产生, 根据其羟基的位置及构象、双键位置及构象的不同, 命名为 RvD1~RvD4(表 1)。另外 4 种由非甾体类抗炎药阿司匹林 (aspirin) 所诱生, 命名为阿司匹林触发的消退素 D(aspirin triggered resolvin D, AT-RvD), 依次为 AT-RvD1~AT-RvD4, 与 RvD1~RvD4 的差别在于 17C 上的羟基为 R 构象^[5]。

保护素来源于 DHA 环氧化后的代谢产物, 因具有较强的中枢保护作用, 故称之为 D 类保护素 (protectin D), 如保护素 D1^[5]。PD1(protectin d1/neuroprotectin d1) 的活性结构为 10R,17S- 双羟 -4Z,7Z,11E,13E,15Z,19Z- 二十二碳六烯酸 (图 1)。PD1 还存在 6 种异构体, 但其生物活性具有绝对的立体选择性, 其余异构体几无活性^[6]。

2 消退素与保护素的生物合成

消退素与保护素的生物合成源于体内的 ω -3 必需脂肪酸 EPA 和 DHA。这两种必需脂肪酸基本不能由人体自身合成, 必须从富含 EPA 和 DHA 的食物, 如深海鱼油中摄取^[5], 或由其他必需脂肪酸, 如亚油酸部分地合成。消退素与保护素的合成由 15- 脂加氧酶 (15-lipoxygenase, 15-LOX)、5- 脂加氧酶 (5-lipoxygenase, 5-LOX) 等催化^[5]。此外, 炎

症过程中被诱导表达的环加氧酶 -2(cyclooxygenase-2, COX-2) 被非甾体类抗炎药阿司匹林乙酰化后, 其环加氧酶活性被抑制, 却具备了脂加氧酶活性, 也可参与消退素的合成^[5]。

2.1 消退素 RvE 的生成

E 类消退素的生物合成依赖于阿司匹林, 被阿司匹林乙酰化的 COX-2 可催化 EPA 转变为 18R-H(p) EPE, 接着作为白细胞内 5-LOX 的底物转变为 5S- 羟过氧 -18R- 羟 -EPE; 随后在酶 5-LOX 存在的情况下, 进一步形成 5(S)6- 环氧化物中间体并最终转化为 RvE1; 5(S)6- 环氧化物也可通过水解生成 RvE2^[5]。在微生物中, RvE 的生物合成也可通过微生物的细胞色素 P450 单氧化酶以阿司匹林非依赖的方式开始^[7](图 2)。

2.2 消退素 RvD 的生成

D 类消退素的合成可以阿司匹林依赖和非依赖的方式进行。在阿司匹林非依赖的方式中, DHA 通过 15-LOX 的催化而生成 17S- 羟过氧 -DHA 后, 在白细胞中被迅速转化为两种环氧化物中间体 7S(8)- 环氧化物和 4S(5)- 环氧化物中间体。这两种环氧化物中间体再经 5-LOX 脂氧化后, 可水解形成 4 个含 17-S-OH 的消退素 RvD1~RvD4^[8]。在阿司匹林存在的情况下, 由乙酰化的 COX-2 催化 DHA 开始, 经过类似的环氧化、脂氧化和水解过程,

表1 消退素与保护素的化学结构式

名称	化学结构名称
RvE1	5S,12R,18R-三羟-6Z,8E,10E,14Z,16E-二十碳五烯酸
RvE2	5S,18R-二羟-6E,8E,11Z,14Z,16E-二十碳五烯酸
RvD1	7S,8R,17S,-三羟-4Z,9E,11E,13Z,15E,19Z-二十二碳六烯酸
RvD2	7S,16S,17S-三羟-4Z,8E,10Z,12E,14E,19Z-二十二碳六烯酸
RvD3	4S,11R,17S-三羟-5E,7E,9E,13Z,15E,19Z-二十二碳六烯酸
RvD4	4S,5S,17S-三羟-6E,8E,10Z,13Z,15E,19Z-二十二碳六烯酸
AT-RvD1	7S,8R,17R-三羟-4Z,9E,11E,13Z,15E,19Z-二十二碳六烯酸
AT-RvD2	7S,16S,17R-三羟-4Z,8E,10Z,12E,14E,19Z-二十二碳六烯酸
AT-RvD3	4S,11R,17R-三羟-5E,7E,9E,13Z,15E,19Z-二十二碳六烯酸
AT-RvD4	4S,5S,17R-三羟-6E,8E,10Z,13Z,15E,19Z-二十二碳六烯酸
PD1	10R,17S-双羟-4Z,7Z,11E,13E,15Z,19Z-二十二碳六烯酸

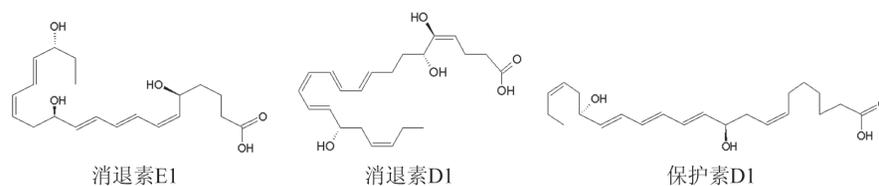


图1 代表性消退素与保护素的化学结构示意图

最终可形成有生物学活性的 17R-D 类消退素, 即 AT-RvD1~AT-RvD4^[5](图 2)。

2.3 消退素PD的生成

在炎症消退阶段, DHA 的脂加氧酶催化产物 17S-H(p)DHA 经酶环氧化首先转化为一个 17(S)16-环氧化中间体, 随后此环氧化物再经酶的催化水解转变为 10,17-双羟基生物活性产物, 即保护素 PD1^[9](图 2)。

3 消退素与保护素的受体

RvE1 的受体之一为趋化因子受体 1 (chemokine-like receptor 1, CMKLR1/ChemR23), ChemR23 主要表达于单核细胞、巨噬细胞、树突状细胞中^[3]。RvE1 减弱 TNF- α 介导的 NF- κ B 信号活化^[10]、降低 ADP 刺激的 P 选择素动员等抗炎效应均依赖于 ChemR23^[11]。Arita 等^[12]发现 RvE1 也可与白三烯 B₄ 受体 1 (leukotriene B₄ receptor 1, BLT1) 结合, 但 RvE1 激活 BLT1 下游信号的能力显著弱于白三烯 B₄ (leukotriene B₄, LTB₄), 因而, 在炎症反应中, RvE1 可通过抑制 LTB₄ 的致炎效应而限制炎症强度。

Krishnamoorth 等^[8]发现 D 类消退素 RvD1 可作用于两个受体: 脂氧素 A₄ 的受体 (lipoxin A₄ receptor, ALX) 和 G 蛋白偶联受体 GPR32。ALX

主要表达于人呼吸道上皮细胞、PMN、单核细胞等, 而 GPR32 在巨噬细胞中表达丰富; 与 RvE1 相似, RvD1 通过直接作用于受体 ALX 或 GPR32 可显著降低 TNF- α 介导的 NF- κ B 通路的激活。

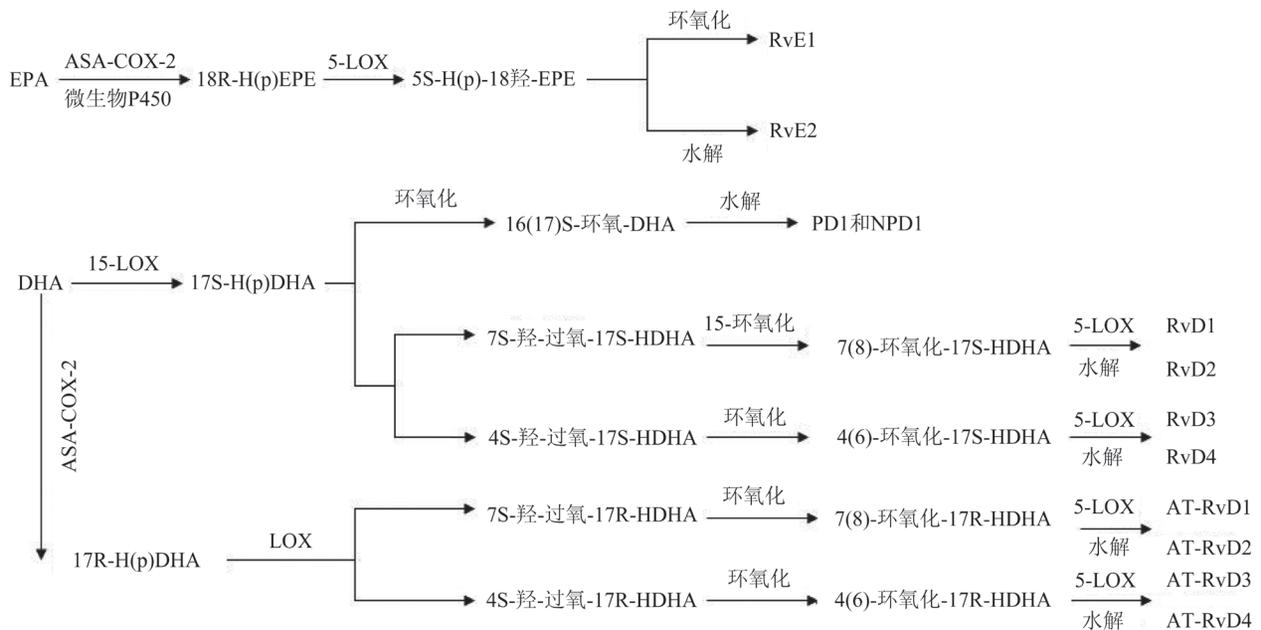
4 消退素与保护素的生物学效应

4.1 抑制白细胞浸润

RvE1 可降低中性粒细胞表面 CD18 分子的表达、抑制白细胞在血管壁的滚动、减轻炎症部位白细胞渗出^[2,13]。与此类似, RvD1 可通过抑制 LTB₄ 诱导的中性粒细胞肌动蛋白聚集和黏附分子表达而限制中性粒细胞的黏附和浸润^[8]; RvD2 则可通过调节内皮细胞中一氧化氮的产生及白细胞黏附受体的表达来降低白细胞与内皮细胞的相互作用、减轻炎症部位白细胞的募集^[14]。此外, 在动物模型中发现 RvE2 和 PD1 也对 PMN 渗出具有强效抑制作用^[2,15]。

4.2 下调促炎介质生成

RvE1 可通过作用于 ChemR23 而减少 IL-12 的产生^[12], 也可通过抑制 MAPK 通路的信号转导而下调 TNF- α 表达^[5,16]。RvD2 在盲肠结扎穿孔诱导的小鼠脓毒症中显著降低 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、IL-23、IL-17 等促炎细胞因子的水平^[14]。PD1 可阻断抗 CD28 抗体活化的 T 细胞中干扰素 γ 和 TNF- α 的



H(p)EPE: 羟-过氧化-二十碳五烯酸; HEPE: 羟二十碳五烯酸; H(p)DHA: 羟-过氧化-二十二碳六烯酸; HDHA: 羟二十二碳六烯酸; LOX: 脂氧化酶; COX: 环氧化酶; RvE: 消退素E; RvD: 消退素D; PD: 保护素D; ASA: 阿司匹林; AT-RvD: 阿司匹林诱生的消退素D。

图2 消退素与保护素生成途径

合成^[6], 此外, PD1 可减少嗜酸性粒细胞中 IL-13、白三烯及 PGD₂ 等的产生^[5]。

4.3 限制炎症损伤

视网膜上皮细胞产生的 PD1, 可上调抗凋亡的蛋白 (BCL-2、BCL-XL), 下调促凋亡的蛋白 (BAD、BAX), 从而减轻毒性代谢物 AE2 介导的细胞凋亡^[5]。PD1 与 RvE1 可增加凋亡中性粒细胞趋化因子受体 CCR5 表达, 通过促进炎症部位 CCR5 配体的清除而限制炎症的趋化信号, 避免炎症的进一步扩大^[6]。

4.4 促进凋亡细胞清除

中性粒细胞的凋亡及随后被巨噬细胞吞噬清除是炎症消退的关键环节^[1]。体外实验发现, RvE1、RvD1 和 PD1 均可显著促进人巨噬细胞对凋亡中性粒细胞的吞噬^[2,8], 动物模型中也发现, PD1 可促进小鼠腹腔炎性渗出物中吞噬了凋亡中性粒细胞的巨噬细胞的数目^[2]。RvE1、RvD1 和 PD1 在促进巨噬细胞吞噬凋亡中性粒细胞的同时还下调巨噬细胞中的促炎因子 IFN- γ 和 IL-6 的表达, 这更增强了对炎症的限制效应^[2]。

4.5 减轻炎症疼痛

RvE1 和 RvD1 具有减轻炎症性疼痛的效应, 在脊髓背部神经元中可抑制细胞外信号激酶 (extracellular signal-regulated kinases, ERK) 的磷酸化, 从而阻断瞬时受体电位香草酸亚型 1 (transient receptor potential vanilloid subtype-1, TRPV1) 及 TNF- α 引起的兴奋性突触后电流增加, 还阻断 TNF- α 诱发的 N 甲基 D 天门冬氨酸 (N-methyl-D-aspartic acid, NMDA) 受体高敏性^[17]。也有报道称 RvE1 和 RvD1 可以降低角叉菜胶诱发的疼痛和炎症, 降低其诱发的热痛觉过敏, 但不改变基本的痛觉阈^[18]。

5 小结与展望

消退素和保护素是继脂氧素之后被发现的强效炎症自限因子, 具有加速凋亡中性粒细胞及促炎因子清除、减轻炎症疼痛等独特效应。动物实验已发现, RvE1 可以保护 2, 4, 6-三硝基苯磺酸引起大肠炎, 提高生存率^[19]; RvD2 在小鼠盲肠结扎穿孔模型中可以显著降低腹膜中需氧菌的存活, 增加细菌清除^[14]。因而, 消退素、保护素等炎症自限因子有望成为极具开发前景的抗炎干预新靶。

[参 考 文 献]

[1] 张力. 促炎症消退介质脂氧素与炎症性疾病. 生命的化学, 2008, 28(6): 752-4

- [2] Schwab JM, Chiang N, Arita M, et al. Resolvin E1 and protectin D1 activate inflammation-resolution programmes. *Nature*, 2007, 447(7146): 869-74
- [3] Haworth O, Levy BD. Endogenous lipid mediators in the resolution of airway inflammation. *Eur Respir J*, 2007, 30(5): 980-92
- [4] Levy BD, Zhang QY, Bonnans C, et al. The endogenous pro-resolving mediators lipoxin A4 and resolvin E1 preserve organ function in allograft rejection. *Prostaglandins Leukot Essent Fat Acids*, 2011, 84(1-2): 43-50
- [5] Kohli P, Levy BD. Resolvins and protectins: mediating solutions to inflammation. *Br J Pharmacol*, 2009, 158(4): 960-71
- [6] Serhan CN, Gotlinger K, Hong S, et al. Anti-inflammatory actions of neuroprotectin D1/Protectin D1 and its natural stereoisomers: assignments of dihydroxy-containing docosatrienes. *J Immunol*, 2006, 176(3): 1848-59
- [7] Dona M, Fredman G, Schwab JM, et al. Resolvin E1, an EPA-derived mediator in whole blood, selectively counterregulates leukocytes and platelets. *Blood*, 2008, 112(3): 848-55
- [8] Krishnamoorthy S, Recchiuti A, Chiang N, et al. Resolvin D1 binds human phagocytes with evidence for proresolving receptors. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(4): 1660-5
- [9] Marcheselli VL, Mukherjee PK, Arita M, et al. Neuroprotectin D1/protectin D1 stereoselective and specific binding with human retinal pigment epithelial cells and neutrophils. *Prostaglandins Leukot Essent Fat Acids*, 2010, 82(1): 27-34
- [10] Spite M, Serhan CN. Novel lipid mediators promote resolution of acute inflammation: impact of aspirin and statins. *Circ Res*, 2010, 107(10): 1170-84
- [11] Fredman G, Van Dyke TE, Serhan CN. Resolvin E1 regulates adenosine diphosphate activation of human platelets. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010, 30(10): 2005-13
- [12] Arita M, Ohira T, Sun YP, et al. Resolvin E1 selectively interacts with leukotriene B4 receptor BLT1 and ChemR23 to regulate inflammation. *J Immunol*, 2007, 178(6): 3912-7
- [13] Dona M, Fredman G, Schwab JM, et al. Resolvin E1, an EPA-derived mediator in whole blood, selectively counterregulates leukocytes and platelets. *Blood*, 2008, 112(3): 848-55
- [14] Spite M, Norling LV, Summers L, et al. Resolvin D2 is a potent regulator of leukocytes and controls microbial sepsis. *Nature*, 2009, 461(7268): 1287-91
- [15] Tjonahen E, Oh SF, Siegelman J, et al. Resolvin E2: identification and anti-inflammatory actions: pivotal role of human 5-lipoxygenase in resolvin E series biosynthesis. *Chem Biol*, 2006, 13(11): 1193-202
- [16] Ohira T, Arita M, Omori K, et al. Resolvin E1 receptor activation signals phosphorylation and phagocytosis. *J Biol Chem*, 2010, 285(5): 3451-61
- [17] Xu ZZ, Zhang L, Liu T, et al. Resolvins RvE1 and RvD1 Attenuate inflammatory pain via central and peripheral actions. *Nat Med*, 2010, 16(5): 592-7
- [18] Huang L, Wang CF, Serhan CN, et al. Enduring prevention and transient reduction of postoperative pain by intrathecal resolvin D1. *Pain*, 2011, 152(3): 557-65
- [19] Arita M, Yoshida M, Hong S, et al. Resolvin E1, an endogenous lipid mediator derived from omega-3 eicosapentaenoic acid, protects against 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(21): 7671-6