花生四烯酸CYP450代谢与非酒精性脂肪肝及其运动干预研究进展

赵　格，杨文琦，刘　玲，李亚平，李良鸣*

(广州体育学院，广州 510500)

摘　要：非酒精性脂肪肝病 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是一种常见的慢性代谢性肝病，是代谢综合征在肝脏的疾病表现，其发病率在全球范围内逐年增加。花生四烯酸 (arachidonic acid, AA) 是一种 ω-6 多不饱和脂肪酸，主要以磷脂的形式存在于细胞膜上，在肝脏中发挥重要的生物学作用。AA 的细胞色素 P450 (cytochrome P450, CYP450) 代谢及其代谢产物广泛参与脂质代谢紊乱、炎症反应、氧化应激、内质网应激等病理过程，在 NAFLD 发生发展中的作用逐渐引起关注。运动是防治 NAFLD 的有效方法，可能通过改善 AA 的 CYP450 代谢发挥作用，但尚缺乏直接证据。

关键词：花生四烯酸；CYP450；非酒精性脂肪肝；炎症；氧化应激；内质网应激；运动

中图分类号：Q591；R575　　　文献标志码：A

Research progress on the role of arachidonic acid CYP450 metabolism in nonalcoholic fatty liver and the exercise intervention

ZHAO Ge, YANG Wen-Qi, LIU Ling, LI Ya-Ping, LI Liang-Ming*

(Guangzhou Sports University, Guangzhou 510500, China)

Abstract: Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a common chronic metabolic liver disease, which is a manifestation of metabolic syndrome in the liver. The incidence of NAFLD is increasing globally. Arachidonic acid (AA) belongs to ω-6 polyunsaturated fatty acid, which mainly exists on the cell membrane in the form of phospholipids and plays an important biological role in the liver. The CYP450 metabolism of AA is widely involved in the pathological processes of NAFLD, such as lipid metabolic disorders, inflammatory reactions, oxidative stress, endoplasmic reticulum stress. Exercise is an effective strategy for the prevention and treatment of NAFLD. Although there is no direct evidence, some studies indicate that exercise may play a role in improving the CYP450 metabolism of AA.

Key words: arachidonic acid; CYP450; nonalcoholic fatty liver; inflammation; oxidative stress; endoplasmic reticulum stress; exercise

非酒精性脂肪性肝病 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是指除酒精外的其他因素所致的，以肝细胞内脂肪过度沉积为主要特征的临床病理综合征，包括单纯性脂肪肝、非酒精性脂肪肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis, NASH)、脂肪性肝纤维化、肝硬化和肝细胞癌等几个病理阶段 [1]。关于 NAFLD 的发病机制，较为常见的有经典的"二次打击"学说、脂毒性学说、氧化应激学说等，近年来逐渐倾向"多重打击"学说 [2]，在遗传易感人群中，多个平行因素共同作用于机体推动疾病的发生发展 [3]。细胞色素 P450 (cytochrome P450, CYP450) 是

人体内重要的酶系，在其催化下，花生四烯酸 (arachidonic acid, AA) 可经 ω- 羟化生成 20- 羟 - 二十烷四烯酸 (20-hydroxyeicosatetraenoic acid, 20-HETE) 或经表氧化代谢生成环氧二十碳三烯酸 (epoxyeicosatrienoic acids, EETs)，对脂质代谢紊乱、炎症反应、氧化应激和内质网应激等 NAFLD 发展的重要驱动因素产生影响。

1 花生四烯酸CYP450代谢途径

花生四烯酸是一种 ω-6 多不饱和脂肪酸，在动物界广泛存在。AA 在体内主要以磷脂的形式存在于细胞膜上，磷脂酶家族有三个主要酶可以作用于细胞膜磷脂，来释放酯化的 AA。磷脂酶 A_2 (phospholipase A_2, PLA_2) 介导磷脂骨架上 sn-2 位的水解，产生游离的 AA 分子，磷脂酶 C (phospholipase C, PLC) 和磷脂酶 D (phospholipase D, PLD) 则需要更多的步骤以产生 AA[4]。AA 通过 PLA_2 从细胞膜水解释放后有三种代谢途径：(1) 环氧酶 (cyclooxygenase, COX) 途径；(2) 脂氧酶 (lipoxygenases, LOXs) 途径；(3) CYP450 途径。其中，CYP450 代谢途径是 AA 在肝脏和肾脏中的主要代谢途径，它又分为 ω- 羟化代谢途径和表氧化代谢途径 (图 1)。

1.1 ω-羟化代谢途径

CYP450ω- 羟化酶 CYP4A 和 CYP4F 可催化 AA 产生 20-HETE。CYP4A 和 CYP4F 有多种亚型，人体内主要有 4A11、4F2、4F3、4F11、4F12，大鼠体内主要分布 4A1、4A2、4A3 和 4A8，小鼠体内的则主要是 4A10、4A12、4A14、4F14、4A15、4A16 等亚型 [5]。20-HETE 有 3 种代谢途径，不仅可通过 COX 转化为血管收缩剂前列腺素 (prostaglandin, PG)H2 类似物，后者经不同的前列腺素合成酶生成各种前列腺素，还可与尿苷 - 二磷酸葡萄糖醛酸转移酶 (uridine diphosphate glucuronic acid transferase, UGT) 结合形成 20-HETE- 葡萄糖苷酸 (20-HETE-glucuronide)，以及通过乙醇脱氢酶 (alcohol dehydrogenase, ADH) 代 谢 为 20- 羧 基 - 花 生 四 烯 酸 (20-carboxy-arachidonic acid, 20-COOH-AA)[6-7]。

1.2 表氧化代谢途径

AA 可通过 CYP450 表氧化代谢产生 EETs，哺乳动物常见的 CYP450 表氧化酶包括 CYP1A、CYP2B、CYP2C、CYP2D、CYP2G、CYP2J、CYP2N 亚家族，其中 CYP2C 和 CYP2J 亚型在人肝脏、心脏和肾脏中高表达 [8]。AA 在 CYP2C 和 CYP2J 家族成员的作用下生成 5,6- EET、8,9- EET、11,12- EET、14,15-
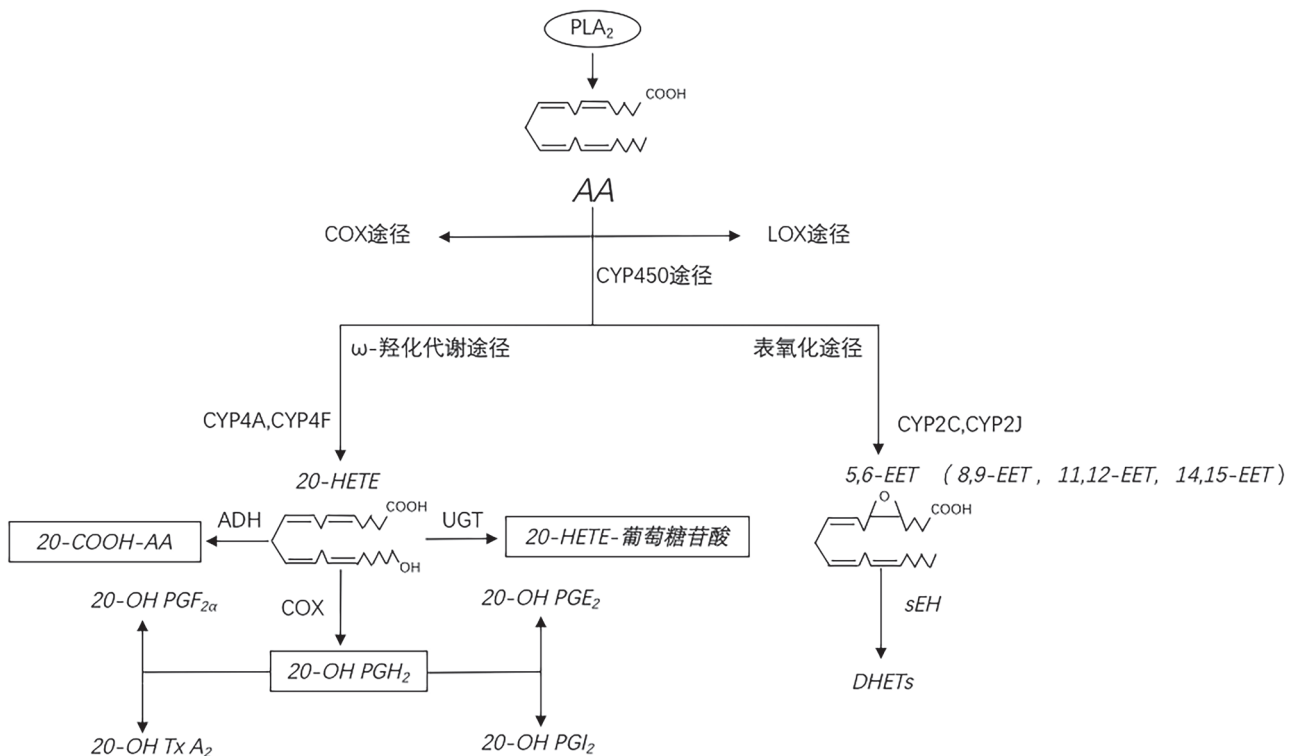

图1 花生四烯酸CYP450代谢途径

EET 等 4 种异构体，EETs 容易被可溶性表氧化物水解酶 (soluble epoxide hydrolase, sEH) 水解为生物活性较低的双羟二十碳三烯酸 (dihydroxyeicosatrienoic acids, DHETs)[9]。

1.3　CYP450代谢异常与疾病

CYP450ω- 羟化代谢产物 20-HETE 与表氧化代谢产物 EETs 在人体生理和病理生理过程中发挥着重要的作用。20-HETE 和 EETs 参与心血管系统功能的调节。20-HETE 是强效血管收缩剂，可通过增加血管紧张素水平，诱导血管收缩，升高血压；EETs 是重要血管扩张剂，可作用于邻近的血管平滑肌细胞，引起血管舒张，此外还有促进血管生成和内皮细胞增殖的作用[10-11]。

20-HETE 的几种代谢产物，如前列腺素、20-HETE- 葡萄糖苷酸等主要参与心血管和肾脏慢性代谢性疾病，目前尚无针对其与 NAFLD 关系的研究报道。EETs 的代谢产物 DHETs 尽管生物活性较 EETs 低，但在慢性代谢性疾病中仍能发挥重要的作用。

除了调节血管收缩和舒张，20-HETE 和 EETs 在脂质代谢、炎症反应、氧化应激和内质网应激方面均发挥重要作用。维持 20-HETE 与 EETs 代谢平衡对于改善 NAFLD 等慢性代谢性疾病有重要作用。

2　花生四烯酸CYP450代谢在NAFLD发生发展中的作用

2.1　花生四烯酸CYP450代谢与脂质代谢紊乱

CYP4A 是重要的花生四烯酸 ω- 羟化酶，与过氧化物酶体 β- 氧化密切相关，在脂质代谢过程中起关键中介作用[12]。NAFLD 患者 CYP4A 和 CYP4F 明显升高，在高脂饮食 (high-fat diet, HFD) 或胆碱 - 蛋氨酸缺乏饮食 (methionine and choline-deficient diet, MCD) 诱导的 NAFLD 模型小鼠，以及瘦素受体基因缺陷 db/db 小鼠 NAFLD 模型中，均发现肝脏 ω- 羟化酶 CYP4A 表达增加[13]。CYP4A14 基因的敲除能阻止 HFD 和 MCD 诱导的 NAFLD 小鼠向 NASH 发展，这可能与脂肪酸移位酶 FAT/CD36 介导的肝脏脂质摄取减少有关[13-14]。在 CYP4A14 基因敲除的小鼠中，肝脏 FAT/CD36 表达几乎完全消失，而在 CYP4A14 基因过表达的小鼠中，肝 FAT/CD36 的 mRNA 和蛋白水平表达显著增加[13]。非甾体类抗炎药 (non-steroid anti-inflammatory drugs, NSAIDs) 可降低小鼠肝脏中 20-HETE 含量并减轻肝脏脂质蓄积[15]。20-HETE 的特异性抑制剂 HET0016 也可有

效抑制小鼠肝脂肪变性[16]。

表氧化代谢酶 sEH (soluble epoxide hydrolase) 过表达会加速 EETs 代谢，可溶性表氧化酶抑制剂 (soluble epoxide hydrolase inhibitor, sEHI) 通过抑制 EETs 的水解，增加 EETs 水平发挥多种作用[17]。研究发现，长期 HFD 喂养会使小鼠肝脏中 sEH 蛋白的水平增加。肝中 sEH 基因过表达增加了甘油三酯 (triglyceride, TG) 和促炎细胞因子的积累，加速肝脏损伤。采用药物抑制 sEH 表达可改善长期 HFD 喂养引起的肝脂肪变性[18]。有证据表明，使用 sEHI 增加内源性 11,12-EET 可激活肝中过氧化物酶体增殖物激活受体 (peroxisome proliferators-activated receptors, PPAR)，促进肝脂肪酸 β 氧化，从而改善肝脂质沉积[19]。此外，在 HFD 喂养的条件下，与野生型小鼠相比，表氧化酶 CYP2J2 基因过表达小鼠体内腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK) 和 PPARα 信号通路增强，脂质代谢明显改善，NAFLD 病理改变有所减轻。这些改变除了与肝脂肪酸 β 氧化相关，还与乙酰辅酶 A 羧化酶磷酸化以及肉毒碱棕榈酰转移酶表达增加有关[20]。

2.2　花生四烯酸CYP450代谢与炎症反应

炎症反应是机体对内外环境的有害刺激所产生的一种防御反应，肝脏的炎症反应在 NAFLD 的病理过程中不仅扮演着启动因素，还贯穿整个病程。CYP450ω- 羟化酶 CYP4A 和 CYP4F 在 NAFLD 病程中对肝脏细胞炎症反应可产生重要作用[12]。研究表明，在 MCD 诱导的 NASH 小鼠中，CYP4A14 基因的敲除不仅显著减弱了肝脏的脂质蓄积，还减轻了白细胞介素 (interleukin, IL)-1、肿瘤坏死因子 -α (tumor necrosis factor-α, TNF-α)、单核细胞趋化蛋白 -1 (monocyte chemotactic protein 1, MCP-1) 等促炎细胞因子的 mRNA 水平[13]。有趣的是，在大鼠的原代肝细胞中发现，促炎细胞因子 IL-1β、IL-6 和 TNF-α 可诱导 CYP4F 基因的表达，而抗炎细胞因子 IL-10 则抑制 CYP4F 的表达[21]。这提示 CYP4 家族与炎症反应存在相互调控的关系。

20-HETE 在炎症反应中起重要作用[22]。核因子 κB (nuclear factor κB, NF-κB) 是调节促炎基因的关键转录因子。早在 2008 年，Ishizuka 等[23] 的研究就表明，20-HETE 是内皮细胞激活剂，可通过激活 NF-κB 和 MAPK/ERK 激酶信号转导途径，产生前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2) 和 IL-8 等促炎介质，在炎症反应中发挥作用。值得注意的是，

20-HETE 的代谢物 20-COOH-AA 对炎症有抑制作用，20-COOH-AA 是 PPARα 和 PPARγ 的内源性双重活化剂，其激活 PPARγ 的效率是 20-HETE 的 2 倍[24]。PPARγ 在人和鼠巨噬细胞中具有抗炎作用，可抑制 IL-6、TNF-α 等促炎基因的表达[25]，改善由 HFD 诱导的 NAFLD 小鼠巨噬细胞 M1 型极化，减轻肝脏的炎症和肝脂肪变性[26]。

与 20-HETE 的促炎作用相反，EETs 表现出抗炎特性。与此同时，保持促炎脂质代谢物 20-HETE 与抗炎脂质代谢物 EETs 间的平衡，有利于减轻炎症反应[27-28]。在脂肪肝模型动物肝脏中，CYP450 表氧化酶表达减少，肝脏和循环中的 EETs 水平也有所下降[29]。通过诱导 CYP450 表氧化酶表达，增加内源性 EETs 水平或外源性 EETs 干预，均可降低促炎细胞因子表达和巨噬细胞浸润[30]。研究表明，EETs 合成酶 CYP2J2 通过增加 PPARγ 的表达并抑制 NF-κB 的活化，减少肝脏中促炎细胞因子的产生[31]。施用 sEHI 或有针对性破坏小鼠的 Ephx2 (编码 sEH 的基因)，减少 EETs 水解，增加 EETs 体内含量也能改善小鼠肝脏炎症等损伤。除此之外，外源性 11,12-EET 可在体外显著抑制 HepG2 细胞和 THP-1 细胞中游离脂肪酸 (free fat acid, FFA) 诱导的促炎细胞因子的释放[29,32]。

可见，ω- 羟化酶和代谢物 20-HETE 在动物体内和细胞培养中主要体现出了对炎症反应的促进作用，而表氧化代谢物 EETs 则能够减弱促炎细胞因子的活化，降低巨噬细胞的浸润，减少肝脏的炎症反应。不过，也有证据表明 ω- 羟化代谢对炎症反应可能存在双向调控。因此，ω- 羟化代谢对炎症反应的影响和作用机制，还有待进一步的探究。

2.3 花生四烯酸CYP450代谢与氧化应激

氧化应激是指机体遭受有害刺激时，活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 和活性氮 (reactive nitrogen species, RNS) 过度产生，体内氧化与抗氧化作用失衡，倾向于氧化。ROS 主要包括超氧阴离子 (O_2^-)、羟自由基 (OH) 和过氧化氢 (H_2O_2) 等[33]，其主要来源是线粒体呼吸链和 NADPH 氧化酶。此外，NOS 解偶联、CYP450 酶也可以产生 ROS[34-35]。氧化应激作为非酒精性脂肪性肝炎的病理生理机制的一部分至关重要，当脂质过氧化物升高和抗氧化系统损伤时，过量的 ROS 会损害细胞和 DNA，使蛋白质稳定性改变，引发脂质过氧化作用并释放促炎细胞因子。促炎细胞进入肝脏后会产生一系列负面作用，可能直接诱发与 NASH 相关的肝细胞死亡、坏死、

炎症和纤维化，进一步加重肝细胞的损伤[36]。

在肝脏，CYP4A 酶除了代谢 AA，还是中链脂肪酸的重要代谢酶，为了代谢肝内过多的脂肪酸，CYP4A 的表达会在 HFD 饮食和脂肪性肝炎期间代偿性增加，这可能是防止脂毒性的一种机制，但是与此同时，CYP4A 会催化循环解偶联并产生过多的 ROS，促进疾病的发展[12]。除此之外，CYP450ω-羟化代谢途径产生的关键的脂质介质 20-HETE 可诱导 ROS 的产生，同时使脂质过氧化物丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 水平明显上升，而超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 水平明显降低，促进 NAFLD 发展[37]。上调内源性 CYP4A-20-HETE 系统或外源性 20-HETE 的添加都会增加氧化应激指数[23, 38-39]；而 20-HETE 合成酶抑制剂 HET0016 则可以显著抑制 ROS 的产生和氧化应激反应[39-40]。

在脂肪组织中，EETs 具有抗氧化和调节细胞代谢与分化的作用。研究发现，与瘦小鼠相比，HFD 喂养小鼠的内脏脂肪的线粒体活力和融合受损，而 EET-A (EET 类似物) 可以逆转线粒体损伤，这种表现与过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子 1α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1α, PGC-1α) 及其下游血红素加氧酶 -1 (heme oxygenase-1, HO-1) 增加有关[41]。研究发现，上调 EET-PGC-1α-HO-1 轴可减少炎症和氧化应激，恢复线粒体功能以及调节血管内皮功能[42]，重新编程脂肪细胞表型，使健康的小型脂肪细胞增多增大，终末分化减少[43]。此外，CYP2J2 基因内皮细胞特异性过表达也可使脂联素水平升高，脂肪细胞 HO-1 表达增加和巨噬细胞浸润减少[44]。

同样地，EETs 在肝脏中也具有相似作用，14,15-EET 可保护 HepG2 细胞免受棕榈酸诱导的炎症和氧化应激，减弱 NF-κB/ JNK 信号通路，以及 NADPH 氧化酶的表达，增强抗氧化能力[45]。EETs 干预可通过上调 PGC-1α 和 HO-1 来减轻肝脏氧化应激和炎症反应，最终明显减轻了 NAFLD[46]。

2.4 花生四烯酸CYP450代谢与内质网应激

内质网 (endoplasmic reticulum, ER) 是细胞中合成蛋白质和脂类的重要场所，它的稳定状态决定了细胞的正常生理功能。多个应激源可能会改变内质网的动态平衡，影响内质网自身的加工能力，引起未折叠的蛋白质产生或积累，从而产生内质网应激 (endoplasmic reticulum stress, ERS)[47-48]。多种 CYP450ω-羟化酶可在 HFD 诱导的 db/db 小鼠肝脏中高表达，

加重小鼠肝脏的 ERS、胰岛素抵抗和细胞凋亡。施用 CYP4A 抑制剂 HET0016 时，会降低小鼠肝脏蛋白激酶 R 样内质网激酶 (PKR-like ER kinase, PERK) 的表达和 PERK 下游信号，以及 ERS 标志物的水平。此外，体外实验表明，抑制 CYP4A 还能降低高糖处理的人肝细胞 [16] 和 3D 人类细胞肝模型中的 ERS[49]。

相反，CYP450 表氧化酶 CYP2J 的过表达可以阻止 HFD 诱导的大鼠脂肪组织 ERS，并且有效提高了脂联素的表达和分泌。同时，在 ERS 的 3T3-L1 脂肪细胞中，施用 EETs (8,9-EET、11,12-EET 和 14,15-EET) 可显著抑制脂联素的下调，并减轻了内质网应激标志物的表达 [50]。除此之外，sEH 与 ERS 可能存在相互调控的作用，慢性 ERS 会增加肝脏和脂肪组织中 sEH 蛋白水平，施用 sEH 抑制剂 t-TUCB 或 TUPS 可降低 ERS[51-52]。与细胞中其他部位相比，内质网中的抗氧化物水平较低，发生在内质网中的氧化应激会干扰正常的蛋白质折叠，促进 ERS[53]。EETs 和 sEHI 通过稳定线粒体 - ROS-ER 轴，可减少线粒体和 NADPH 氧化酶产生的 ROS，阻止未折叠蛋白反应的激活 [54]。

3　运动通过花生四烯酸CYP450代谢改善NAFLD

NAFLD 与脂质代谢紊乱关系密切。越来越多的研究表明，肝细胞内中性脂质 TG 的蓄积与细胞损伤无关，并不是脂肪毒性的主要决定因素。相反，脂毒性脂质鞘脂类 (神经酰胺)、FFA、游离胆固醇等通过在肝脏蓄积，引发胰岛素抵抗，造成线粒体功能紊乱，改变细胞内的信号通路，促进 ERS 和氧化应激，产生有毒代谢产物等，引起肝脏炎症和纤维化，加重肝细胞损伤 [55-57]。肝脏中这些有毒脂质积累与肝损害的进展和严重程度密切相关。同时，脂质代谢相关酶活性的改变使得肝脏内脂质构成比失衡。抗炎类多不饱和脂肪酸 ω-3 含量下降 [58]，促炎类 AA 代谢产物前列腺素、血栓素含量上升 [58-59]。高比例的 ω-6：ω-3 会破坏肝内脂质的调节、促进炎性环境，介导 ROS 产生氧化应激，引起脂毒性并促进脂肪变性 [60]。保持细胞中抗炎脂质与促炎脂质的构成比，对改善 NAFLD 有重要作用。

运动可以减少肝脏内脂质含量已为人们所熟知。多项研究表明，无论是有氧运动还是抗阻运动都可以降低肝脏脂肪含量，调节脂质代谢相关基因和脂肪酸合成酶的表达，减少胰岛素抵抗和炎症反应，从而改善 NAFLD[61-63]。近年也有研究证明，运动可调节机体脂质的构成，通过增加肝脏多不饱和脂肪酸 (PUFA)/ 单不饱和脂肪酸 (MUFA) 比值 [64]，降低磷脂酰胆碱 (PC)/ 磷脂酰乙醇胺 (PE) 比值 [65] 和细胞磷脂膜中 ω-6：ω-3 比值 [66-67]，从而恢复细胞膜的完整性和线粒体活性，减少炎性介质的释放和改善机体脂质代谢 [60, 68-70]。

AA 和它的代谢产物在 NAFLD 中发挥重要作用。AA 是生物膜的重要组成部分，通过对膜流动性的控制，参与细胞的生理功能 [71]。AA 的代谢产物可通过调节脂质代谢、炎症反应、氧化应激、内质网应激等参与 NAFLD。破坏产生 AA 的关键限速酶 PLA_2 或调节 AA 代谢途径，都能在不同程度上改善 NAFLD[59]。

已有少量研究提示运动可调节相关酶的表达，参与 AA 的合成和代谢。NAFLD 患者的 AA 水平显著高于正常人群 [72]。内源性大麻素 (anandamide, AEA) 可作为 AA 的内源性来源，参与 AA 的生成 [59]。急性运动后血浆 AEA 水平会升高，但长期适度的有氧运动可降低 AEA 的循环水平 [73]。

AA 有三条代谢途径，即 COX 途径、LOX 途径和 CYP450 途径。急性运动会影响血浆中多种 AA 代谢产物的浓度 [74-75]，COX 途径代谢产物 PGE2 的浓度升高可持续 2 天 [76]，尿液中 LOX 途径产生的抗炎脂质 LXA4 及其代谢物的排泄增多 [77]。力竭运动期间，CYP450 途径表氧化物 (EETs/DHETs) 的水平可随运动量的增加而增加 [78]。这提示运动可调控 COX 途径、LOX 途径以及 CYP450 途径代谢产物。

同时，运动也可调控 CYP450 酶的表达。长期有氧运动可通过骨骼肌 IL-6 的释放，调节动物模型中 HFD 诱导的 CYP450 酶 mRNA 表达 [79]。除此之外，运动还能激活肝脏中与脂质代谢有关的受体，调控 CYP450 通路的两个代谢途径。(1) ω- 羟化途径：HFD 可引起肝脏 PPARα 和 PPARγ 增加，以及 PPARα 依赖性靶基因 *CYP4A10*、*CYP4A14* 表达增加 [80]。长期运动可以提高肝脏中 PPARα 和 PPARγ 蛋白表达，改善糖脂代谢和 NAFLD[81-82]。(2) 表氧化途径：法尼醇 X 受体 (farnesoid x receptor, FXR) 是一种胆汁酸激活的核受体，在肝脏中大量表达。FXR 激活可调节 AA 代谢，上调 CYP450 表氧化酶的表达和 EET 的水平 [30]。运动可增加 FXRα2 的表达，动态调节小鼠肝脏中 FXR 亚型之间的比值，对肝脏脂质代谢的调控有重要作用 [83]。

运动改善 NAFLD 的作用明显，已有研究表明运动可调控 AA 代谢，但具体的作用方式与机制还

不清楚，运动能否通过 AA 的 CYP450 代谢改善 NAFLD 有待进一步研究。

4　展望

AA 的 CYP450 代谢在 NAFLD 的病理过程中发挥了重要作用。AA 的 CYP450ω- 羟化代谢途径和表氧化代谢途径广泛参与了脂质代谢紊乱、炎症反应、氧化应激以及内质网应激等 NAFLD 的主要病理过程。在 NAFLD 中，存在 20-HETE 与 EETs 代谢失衡，抑制 CYP450ω- 羟化酶 -20-HETE 轴或上调 CYP450 表氧化 -EETs 轴可改善脂质代谢紊乱、炎症反应、氧化应激以及内质网应激，进而抑制 NAFLD 的发展。目前，关于 20-HETE 和 EETs 在 NAFLD 疾病中具体作用和机制的相关研究还较少。运动作为改善 NAFLD 的有效手段，已被广泛推荐。AA 的 CYP450 代谢作为治疗 NAFLD 的潜在靶点，与运动之间的关系还不明确，值得深入研究。

[参 考 文 献]

[1] Benedict M, Zhang X. Non-alcoholic fatty liver disease: an expanded review. World J Hepatol, 2017, 9: 715-32

[2] 郭亮, 汤其群. 非酒精性脂肪肝发病机制和治疗的研究进展. 生命科学, 2018, 30: 126-9

[3] Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Metabolism, 2016, 65: 1038-48

[4] Hanna VS, Hafez EAA. Synopsis of arachidonic acid metabolism: a review. J Adv Res, 2018, 11: 23-32

[5] 谢喜娜, 张东红, 朱毅. 花生四烯酸细胞色素P450代谢途径在糖尿病中的作用研究进展. 生理科学进展, 2011, 42: 285-9

[6] Sacerdoti D, Gatta A, McGiff JC. Role of cytochrome P450-dependent arachidonic acid metabolites in liver physiology and pathophysiology. Prostaglandins Other Lipid Mediat, 2003, 72: 51-71

[7] Fan F, Ge Y, Lv W, et al. Molecular mechanisms and cell signaling of 20-hydroxyeicosatetraenoic acid in vascular pathophysiology. Front Biosci, 2016, 21:1427-63

[8] Zeldin DC. Epoxygenase pathways of arachidonic acid metabolism. J Biol Chem, 2001, 276: 36059-62

[9] Zhang B, Lai G, Liu X, et al. Alteration of epoxyeicosatrienoic acids in the liver and kidney of cytochrome P450 4F2 transgenic mice. Mol Med Rep, 2016, 14: 5739-45

[10] Imig JD. Epoxyeicosatrienoic acids and 20-hydroxyeicosatetraenoic acid on endothelial and vascular function. Adv Pharmacol, 2016, 77: 105-41

[11] Sodhi K, Wu CC, Cheng J, et al. CYP4A2-induced hypertension is 20-hydroxyeicosatetraenoic acid- and angiotensin II-dependent. Hypertension, 2010, 56: 871-8

[12] Hardwick JP. Cytochrome P450 omega hydroxylase (CYP4) function in fatty acid metabolism and metabolic diseases. Biochem Pharmacol, 2008, 75: 2263-75

[13] Zhang X, Li S, Zhou Y, et al. Ablation of cytochrome P450 omega-hydroxylase 4A14 gene attenuates hepatic steatosis and fibrosis. Proc Natl Acad Sci USA, 2017, 114: 3181-5

[14] 管又飞, 李沙, 王春炅, 等. 花生四烯酸细胞色素P450ω-羟化酶4A14在小鼠肝脏脂质代谢中的作用[C]//中国生理学会. 中国生理学会第24届全国会员代表大会暨生理学学术大会论文汇编. 上海: 中国生理学会, 2014: 2

[15] Jarrar YB, Jarrar Q, Abed A, et al. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the expression of arachidonic acid-metabolizing Cyp450 genes in mouse hearts, kidneys and livers. Prostaglandins Other Lipid Mediat, 2019, 141: 14-21

[16] Park EC, Kim SI, Hong Y, et al. Inhibition of CYP4A reduces hepatic endoplasmic reticulum stress and features of diabetes in mice. Gastroenterology, 2014, 147: 860-9

[17] Shen HC, Hammock BD. Discovery of inhibitors of soluble epoxide hydrolase: a target with multiple potential therapeutic indications. J Med Chem, 2012, 55: 1789-808

[18] Liu Y, Dang H, Li D, et al. Inhibition of soluble epoxide hydrolase attenuates high-fat-diet-induced hepatic steatosis by reduced systemic inflammatory status in mice. PLoS One, 2012, 7: e39165

[19] Yao L, Cao B, Cheng Q, Qian C, et al. Inhibition of soluble epoxide hydrolase ameliorates hyperhomocysteinemia-induced hepatic steatosis by enhancing β-oxidation of fatty acid in mice. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2019, 316: G527-38

[20] Zhang S, Chen G, Li N, et al. CYP2J2 overexpression ameliorates hyperlipidemia via increased fatty acid oxidation mediated by the AMPK pathway. Obesity (Silver Spring), 2015, 23: 1401-13

[21] Kalsotra A, Anakk S, Brommer CL, et al. Catalytic characterization and cytokine mediated regulation of cytochrome P450 4Fs in rat hepatocytes. Arch Biochem Biophys, 2007, 461: 104-12

[22] Johnson AL, Edson KZ, Totah RA, et al. Cytochrome P450 ω-hydroxylases in inflammation and cancer. Adv Pharmacol, 2015, 74: 223-62

[23] Ishizuka T, Cheng J, Singh H, et al. 20-Hydroxyeicosatetraenoic acid stimulates nuclear factor-κB activation and the production of inflammatory cytokines in human endothelial cells. J Pharmacol Exp Ther, 2008, 324: 103-10

[24] Fang X, Dillon JS, Hu S, et al. 20-Carboxy-arachidonic acid is a dual activator of peroxisome proliferator-activated receptors α and γ. Prostaglandins Other Lipid Mediat, 2007, 82: 175-84

[25] Rigamonti E, Chinetti-Gbaguidi G, Staels B. Regulation of macrophage functions by PPAR-α, PPAR-γ, and LXRs in mice and men. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2008, 28: 1050-9

[26] Luo W, Xu Q, Wang Q, et al. Effect of modulation of PPAR-γ activity on Kupffer cells M1/M2 polarization in the development of non-alcoholic fatty liver disease. Sci Rep, 2017, 7: 44612

[27] Theken KN, Deng Y, Kannon MA, et al. Activation of the

acute inflammatory response alters cytochrome P450 expression and eicosanoid metabolism. Drug Metab Dispos, 2011, 39: 22-9

[28] Node K, Huo Y, Ruan X, et al. Anti-inflammatory properties of cytochrome P450 epoxygenase-derived eicosanoids. Science, 1999, 285: 1276-9

[29] Schuck RN, Zha W, Edin ML, et al. The cytochrome P450 epoxygenase pathway regulates the hepatic inflammatory response in fatty liver disease. PLoS One, 2014, 9: e110162

[30] Gai Z, Visentin M, Gui T, et al. Effects of farnesoid X receptor activation on arachidonic acid metabolism, NF-κB signaling, and hepatic inflammation. Mol Pharmacol, 2018, 94: 802-11

[31] Li R, Xu X, Chen C, et al. CYP2J2 attenuates metabolic dysfunction in diabetic mice by reducing hepatic inflammation via the PPARγ. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2015, 308: E270-82

[32] Wang X, Li L, Wang H, et al. Epoxyeicosatrienoic acids alleviate methionine-choline-deficient diet-induced non-alcoholic steatohepatitis in mice. Scand J Immunol, 2019, 90: e12791

[33] Sánchez-Valle V, Chávez-Tapia NC, Uribe M, et al. Role of oxidative stress and molecular changes in liver fibrosis: a review. Curr Med Chem, 2012, 19: 4850-60

[34] EI-Assar M, Angulo J, Rodríguez-Mañas L. Oxidative stress and vascular inflammation in aging. Free Radic Biol Med, 2013, 65: 380-401

[35] Li S, Tan HY, Wang N, et al. The role of oxidative stress and antioxidants in liver diseases. Int J Mol Sci, 2015, 16: 26087-124

[36] Browning JD, Horton JD. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury. J Clin Invest, 2004, 114: 147-52

[37] 高惠芳, 曹雅茹, 夏宏光, 等. 高脂饮食诱导CYP4A高表达参与小鼠非酒精性脂肪肝病程研究. 安徽医科大学学报, 2019, 54: 1678-82

[38] Singh H, Cheng J, Deng H, et al. Vascular cytochrome P450 4A expression and 20-hydroxyeicosatetraenoic acid synthesis contribute to endothelial dysfunction in androgen-induced hypertension. Hypertension, 2007, 50: 123-9

[39] Toth P, Csiszar A, Sosnowska D, et al. Treatment with the cytochrome P450 ω-hydroxylase inhibitor HET0016 attenuates cerebrovascular inflammation, oxidative stress and improves vasomotor function in spontaneously hypertensive rats. Br J Pharmacol, 2013, 168: 1878-88

[40] Han Y, Zhao H, Tang H, et al. 20-Hydroxyeicosatetraenoic acid mediates isolated heart ischemia/reperfusion injury by increasing NADPH oxidase-derived reactive oxygen species production. Circ J, 2013, 77: 1807-16

[41] Singh SP, Schragenheim J, Cao J, et al. PGC-1 α regulates HO-1 expression, mitochondrial dynamics and biogenesis: role of epoxyeicosatrienoic acid. Prostaglandins Other Lipid Mediat, 2016, 125: 8-18

[42] Liu L, Huang X, Gao J, et al. Improved endogenous epoxyeicosatrienoic acid production mends heart function via increased PGC 1α-mitochondrial functions in metabolic syndrome. J Pharmacol Sci, 2018, 138: 138-45

[43] Waldman M, Bellner L, Vanella L, et al. Epoxyeicosatrienoic acids regulate adipocyte differentiation of mouse 3T3 cells, via PGC-1 α activation, which is required for HO-1 expression and increased mitochondrial function. Stem Cells Dev, 2016, 25: 1084-94

[44] Abraham NG, Sodhi K, Silvis AM, et al. CYP2J2 targeting to endothelial cells attenuates adiposity and vascular dysfunction in mice fed a high-fat diet by reprogramming adipocyte phenotype. Hypertension, 2014, 64: 1352-61

[45] Chen G, Xu R, Zhang S, et al. CYP2J2 overexpression attenuates nonalcoholic fatty liver disease induced by high-fat diet in mice. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2015, 308: E97-110

[46] Raffaele M, Bellner L, Singh SP, et al. Epoxyeicosatrienoic intervention improves NAFLD in leptin receptor deficient mice by an increase in PGC1α-HO-1-PGC1α-mitochondrial signaling. Exp Cell Res, 2019, 380: 180-7

[47] 程涵博, 吕颂雅, 刘勇. 内质网应激在肝脏糖脂代谢及代谢性肝病中的作用. 中国细胞生物学学报, 2019, 41: 2209-19

[48] Svegliati-Baroni G, Pierantonelli I, Torquato P, et al. Lipidomic biomarkers and mechanisms of lipotoxicity in non-alcoholic fatty liver disease. Free Radic Biol Med, 2019, 144: 293-309

[49] Ryu JS, Lee M, Mun SJ, et al. Targeting CYP4A attenuates hepatic steatosis in a novel multicellular organotypic liver model. J Biol Eng, 2019, 13: 69

[50] Xu X, Tu L, Feng W, et al. CYP2J3 gene delivery up-regulated adiponectin expression via reduced endoplasmic reticulum stress in adipocytes. Endocrinology, 2013, 154: 1743-53

[51] Bettaieb A, Nagata N, AbouBechara D, et al. Soluble epoxide hydrolase deficiency or inhibition attenuates diet-induced endoplasmic reticulum stress in liver and adipose tissue. J Biol Chem, 2013, 288: 14189-99

[52] López-Vicario C, Alcaraz-Quiles J, García-Alonso V, et al. Inhibition of soluble epoxide hydrolase modulates inflammation and autophagy in obese adipose tissue and liver: Role for omega-3 epoxides. Proc Natl Acad Sci USA, 2015, 112: 536-41

[53] Fujii J, Homma T, Kobayashi S, et al. Mutual interaction between oxidative stress and endoplasmic reticulum stress in the pathogenesis of diseases specifically focusing on non-alcoholic fatty liver disease. World J Biol Chem, 2018, 9: 1-15

[54] Inceoglu B, Bettaieb A, Haj FG, et al. Modulation of mitochondrial dysfunction and endoplasmic reticulum stress are key mechanisms for the wide-ranging actions of epoxy fatty acids and soluble epoxide hydrolase inhibitors. Prostaglandins Other Lipid Mediat, 2017, 133: 68-78

[55] Pierantonelli I, Svegliati-Baroni G. Nonalcoholic fatty liver disease: basic pathogenetic mechanisms in the progression from NAFLD to NASH. Transplantation, 2019, 103: e1-13

[56] Bellanti F, Villani R, Facciorusso A, et al. Lipid oxidation products in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. Free Radic Biol Med, 2017, 111: 173-85

[57] Marra F, Svegliati-Baroni G. Lipotoxicity and the gut-liver axis in NASH pathogenesis. J Hepatol, 2018, 68: 280-95

[58] Puri P, Baillie RA, Wiest MM, et al. A lipidomic analysis of nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology, 2007, 46: 1081-90

[59] Sonnweber T, Pizzini A, Nairz M, et al. Arachidonic acid metabolites in cardiovascular and metabolic diseases. Int J Mol Sci, 2018, 19: 3285

[60] Ghazali R, Mehta KJ, Bligh SA, et al. High omega arachidonic acid/docosahexaenoic acid ratio induces mitochondrial dysfunction and altered lipid metabolism in human hepatoma cells. World J Hepatol, 2020, 12: 84-98

[61] van der Windt DJ, Sud V, Zhang H, et al. The effects of physical exercise on fatty liver disease. Gene Expr, 2018, 18: 89-101

[62] Loomba R, Cortez-Pinto H. Exercise and improvement of NAFLD: practical recommendations. J Hepatol, 2015, 63: 10-2

[63] El-Agroudy NN, Kurzbach A, Rodionov RN, et al. Are lifestyle therapies effective for NAFLD treatment? Trends Endocrinol Metab, 2019, 30: 701-9

[64] Townsend LK, Gandhi S, Shamshoum H, et al. Exercise and dairy protein have distinct effects on indices of liver and systemic lipid metabolism. Obesity (Silver Spring), 2020, 28: 97-105

[65] Jordy AB, Kraakman MJ, Gardner T, et al. Analysis of the liver lipidome reveals insights into the protective effect of exercise on high-fat diet-induced hepatosteatosis in mice. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2015, 308: E778-91

[66] Simopoulos AP. Omega-3 fatty acids, exercise, physical activity and athletics. World Rev Nutr Diet, 2008, 98: 23-50

[67] Tutino V, De Nunzio V, Caruso MG, et al. Aerobic physical activity and a low glycemic diet reduce the AA/EPA ratio in red blood cell membranes of patients with NAFLD. Nutrients, 2018, 10: 1299

[68] Lopez-Vicario C, Gonzalez-Periz A, Rius B, et al. Molecular interplay between delta5/delta6 desaturases and long-chain fatty acids in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. Gut, 2014, 63: 344-55

[69] Almeida EB, Silva KPH, Paixao V, et al. A mixture of polyunsaturated fatty acids ω-3 and ω-6 reduces melanoma growth by inhibiting inflammatory mediators in the murine tumor microenvironment. Int J Mol Sci, 2019, 20: 3765

[70] Giordano RM, Newman JW, Pedersen TL, et al. Effects of dynamic exercise on plasma arachidonic acid epoxides and diols in human volunteers. Int J Sport Nutr Exerc Metab, 2011, 21: 471-9

[71] Tallima H, Ridi RE. Arachidonic acid: physiological roles and potential health benefits-a review. J Adv Res, 2018, 11: 33-41

[72] Zelber-Sagi S, Azar S, Nemirovski A, et al. Serum levels of endocannabinoids are independently associated with nonalcoholic fatty liver disease. Obesity (Silver Spring), 2017, 25: 94-101

[73] de Oliveira AB, de Mello MT, Tufik S, et al. Weight loss and improved mood after aerobic exercise training are linked to lower plasma anandamide in healthy people. Physiol Behav, 2019, 201: 191-7

[74] Nieman DC, Gillitt ND, Chen GY, et al. Carbohydrate intake attenuates post-exercise plasma levels of cyto-chrome P450-generated oxylipins. PLoS One, 2019, 14: e0213676

[75] Nieman DC, Gillitt ND, Chen GY, et al. Blueberry and/or banana consumption mitigate arachidonic, cytochrome P450 oxylipin generation during recovery from 75-Km cycling: a randomized trial. Front Nutr, 2020, 7: 121

[76] Smith LL, Wells JM, Houmard JA, et al. Increases in plasma prostaglandin E2 after eccentric exercise. Horm Metab Res, 1993, 25: 451-2

[77] Gangemi S, Luciotti G, D'Urbano E, et al. Physical exercise increases urinary excretion of lipoxin A4 and related compounds. J Appl Physiol, 2003, 94: 2237-40

[78] Gollasch B, Dogan I, Rothe M, et al. Maximal exercise and plasma cytochrome P450 and lipoxygenase mediators: a lipidomics study. Physiol Rep, 2019, 7: e14165

[79] Knudsen JG, Bertholdt L, Gudiksen A, et al. Skeletal muscle interleukin-6 regulates hepatic cytochrome P450 expression: effects of 16-week high-fat diet and exercise. Toxicol Sci, 2018, 162: 309-17

[80] Patsouris D, Reddy JK, Muller M, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor α mediates the effects of high-fat diet on hepatic gene expression. Endocrinology, 2006, 147: 1508-16

[81] Zheng F, Cai Y. Concurrent exercise improves insulin resistance and nonalcoholic fatty liver disease by upregulating PPAR-γ and genes involved in the β-oxidation of fatty acids in ApoE-KO mice fed a high-fat diet. Lipids Health Dis, 2019, 18: 6

[82] Zhang S, Liu Y, Li Q, et al. Exercise improved rat metabolism by raising PPAR-α. Int J Sports Med, 2011, 32: 568-73

[83] Correia JC, Massart J, de Boer JF, et al. Bioenergetic cues shift FXR splicing towards FXRα2 to modulate hepatic lipolysis and fatty acid metabolism. Mol Metab, 2015, 4: 891-902