

n-3 脂肪酸代谢产物抗炎作用的研究进展*

张俊杰¹⁾ 周克元²⁾ 蔡 春^{1)**}

(¹⁾广东医学院分析中心, 湛江 524023; (²⁾广东医学院生物化学与分子生物学研究所, 湛江 524023)

摘要 炎症反应是机体正常组织对感染和损伤的应答, 然而过度的炎症反应往往会引起急性和慢性疾病的发生。最近研究发现, 由 n-3 多不饱和脂肪酸二十碳五烯酸和二十二碳六烯酸代谢产生的 resolvins 和 protectins 两类化合物, 具有很强的抗炎和炎症修复活性。综述了 resolvins 和 protectin D1 的来源、抗炎作用和抗炎机制, 为进一步开展 n-3 多不饱和脂肪酸及其代谢产物的抗炎作用研究、为炎症的防治提供新的思路。

关键词 resolvins, protectin D1, n-3 脂肪酸, 炎症

学科分类号 Q547, R34

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2010.00108

炎症是机体组织对损伤因子的防御反应, 但过度的炎症反应会导致心血管、癌症等疾病的发生和发展, 如何控制炎症的过度反应已成为预防多种重大疾病和慢性疾病的关键。n-3 多不饱和脂肪酸中二十碳五烯酸(eicosapentaenoic acid, EPA)和二十二碳六烯酸(docosahexaenoic acid, DHA)作为人体必需脂肪酸, 在体内通过控制炎症的发生和发展达到治病目的。近来发现, 由 EPA 和 DHA 代谢产生 resolvins 和 protectin D1^[1-2], 它们对炎症具有显著的控制作用, 已引起人们的广泛关注。

1 n-3 脂肪酸代谢产物 resolvins 和 protectin D1 的分子生物学特征

人体所需 EPA 和 DHA 主要通过膳食途径补给, 也可以由摄食的 α -亚麻酸通过 Δ^6 去饱和酶、延长酶、 Δ^5 去饱和酶和 β 氧化共同作用后转化而成。在炎症消退过程中发现来自 EPA 和 DHA 的新型代谢产物 resolvins 和 protectin D1(PD1)两类脂类活性分子, 具有很强的抗炎活性。PD1 是由 DHA 派生的具有共轭三烯结构的生物活性物质, 而 resolvins 又根据其前体不同分为 resolvins E(RvEs)

和 resolvins D(RvDs)。PDs, RvEs 和 RvDs 分别由 DHA 和 EPA 经过环氧酶(cyclooxygenase, COX)-2 和不同脂氧酶(lipoxygenase, LOX)共同作用而合成的^[1, 3-5], 具体合成途径见图 1, 图 2 和图 3。Resolvins 和 PD1 的结构已得到确认, RvD1 为 7S, 8R, 17S-三羟基-4Z, 9E, 11E, 13Z, 15E, 19Z-二十二碳六烯酸, PD1 为 10R, 17S-二羟基-4Z, 7Z, 11E, 13E, 15Z, 19Z-二十二碳六烯酸, 而 RvE1 为 5S, 12R, 18R-三羟基-6Z, 8E, 10E, 14Z, 16E-二十碳五烯酸^[3, 6]。另外, 在 DHA 合成 RvE1 的途径中发现另一抗炎化合物 RvE2^[7], 其结构为 5S, 18R-二羟基-二十碳五烯酸。此外, 还有阿司匹林激活的另一相关系列复合物生成, 即 17R 系列的 RvDs, 被称为 AT-RvDs, 与 17S 系列的产物在体内具有相同的抗炎活性^[2, 5]。

* 国家自然科学基金资助项目(30672741)。

** 通讯联系人。

Tel: 0759-2388591, E-mail: caichun@gdmc.edu.cn

收稿日期: 2010-03-11, 接受日期: 2010-11-15

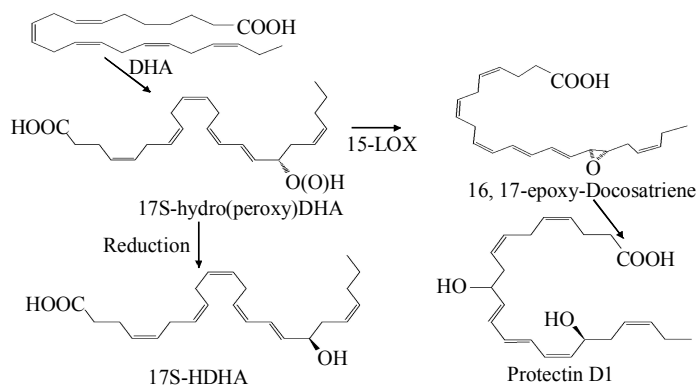


Fig. 1 Production of protectin D1 from docosahexaenoic acid (DHA)

图 1 Protectin D1 在体内合成

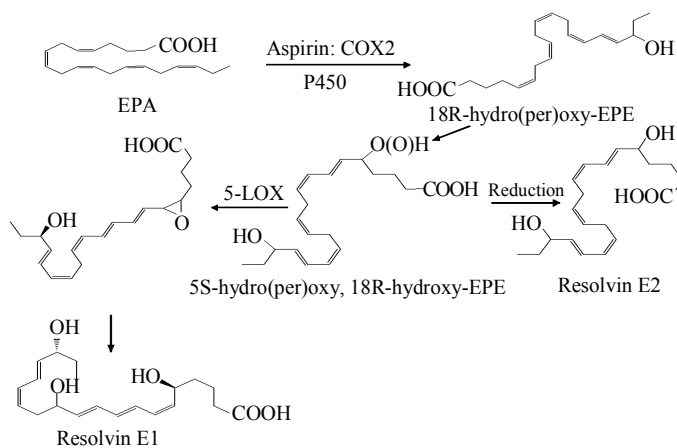


Fig. 2 Proposed biosynthesis of E series resolvins from eicosapentaenoic acid (EPA)

图 2 Resolvin E [RvE] 在体内合成

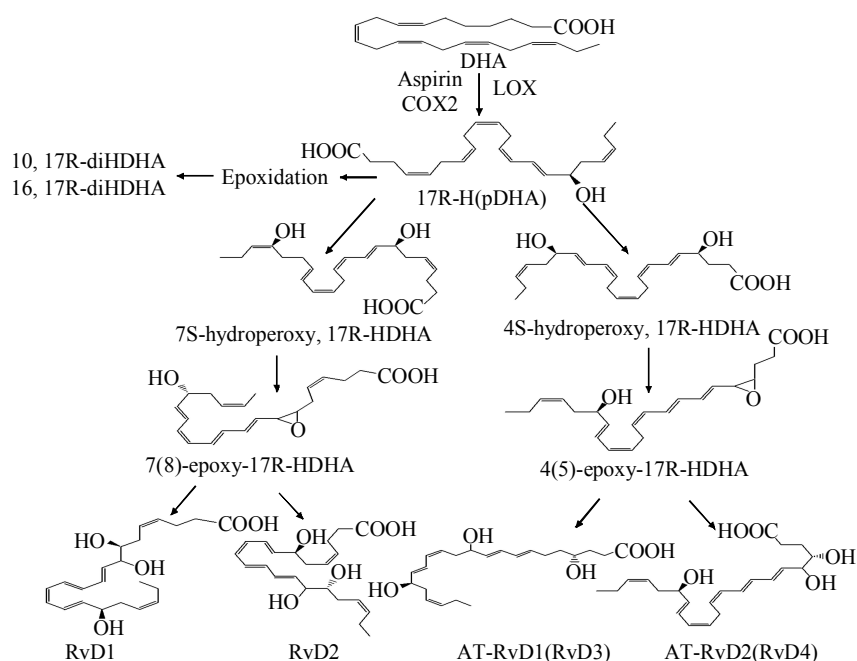


Fig. 3 Proposed biosynthesis of D series resolvins from docosahexaenoic acid (DHA)

图 3 Resolvins D(RvD)和 AT-RvD 在体内的合成

2 Resolvins 和 protectin D1 的抗炎作用

2.1 Resolvin E

细胞因子(如 IL 家族、TNF 家族等)参与炎症反应的部分或全过程,在免疫激活、免疫趋化、免疫应答、炎症放大或炎症抑制方面起重要作用. Jin 等在角膜血管炎模型中通过给予 BALB/c 鼠结膜下注射 RvE1,用 RT-PCR 检测炎症因子 IL-1 α 、IL-1 β 和 TNF- α 的 mRNA 水平,发现 IL-1 β 和 TNF- α 的 mRNA 表达下降,而 IL-1 α 没有明显变化. IL-1 和 TNF- α 等分泌减少可抑制内皮细胞表达 ICAM-1 和 VCAM-1 等,降低中性粒细胞表达 CD11b/CD18 和 CD11c/CD18,从而限制白细胞与血管内皮细胞的黏附作用,抑制白细胞炎性渗出^[8]. Lund 等^[9]在给予内毒素感染的胰岛细胞中,采用 RT-PCR 和酶免疫法分析发现, RvE1 在 24h 内减少 IL-8、MCP-1 和组织因子的 mRNA 和蛋白质水平,并抑制由致炎细胞因子触发的细胞凋亡效应. Arita 等^[10]利用 2, 4, 6- 三硝基苯磺酸(2, 4, 6-trinitrobenzene sulfonic acid, TNBS)触发的小鼠结肠炎模型进行细胞因子表达的研究,研究结果表明,通过喂食 RvE1 发现,经 RvE1 治疗后 TNF- α 、IL-12p40、iNO 和 COX-2 等致炎因子表达下降,但有趣的是, RvE1 对 T 细胞分泌的细胞因子如 IFN- γ 、IL-4 和 IL-10 没有影响. Th-17 细胞产生 IL-17 与许多炎症性疾病如关节炎、自身免疫性脑炎、肠炎和呼吸道炎症的病理过程密切相关,而 Th-17 细胞的激活和生长依赖于 IL-23. Haworth 等^[11]在过敏性哮喘模型中,21 天后通过对照组和 RvE1 治疗组的支气管灌洗液比较发现, RvE1 减少 IL-23 和 IL-6 释放,从而减少 Th-17 细胞分泌 IL-17,但对 IL-1、IL-4、IL-5 和 IL-13 没有影响. 这些结果表明 RvE1 调节致炎细胞因子的释放,从而抑制炎症反应的扩大和加快炎症修复.

黏附分子作为介导细胞外环境与细胞间相互作用的一类重要分子,是细胞外环境变化引起细胞内一系列信号分子改变的关键角色,炎症反应中白细胞迁移依赖黏附分子表达. Tian 等^[12]在视网膜内皮细胞中通过蛋白质印迹发现 RvE1 降低 VCAM-1 释放. VCAM-1 释放减少,从而减弱白细胞黏附于活化的血管壁上,导致炎性细胞向炎症部位浸润减少. Campbell 等^[13]在 PMN 中,采用 RT-PCR 法发现 RvE1 选择性地诱导抗黏附分子 CD55 表达,并

降低 ICAM-1 的表达. 由于 CD55 表达增加抑制了 PMN 的黏附和迁移,加快了炎性细胞的清除,有利于炎症修复. Dona 等^[14]在 PMN 和单核细胞中,利用免疫荧光发现 RvE1 促使结合在单核细胞和 PMN 上的选择素 L 脱落和整合素 CD18 表达下降,但对黏连分子和封闭蛋白没有影响. 选择素 L 和整合素 CD18 表达减少使 PMN 和淋巴细胞等白细胞黏附于活化的内皮细胞能力下降,抑制白细胞的炎性渗出. 这些结果提示 RvE1 通过影响黏附因子表达,抑制 PMN 跨上皮细胞层迁移,限制 PMN 浸润.

RvE1 的代谢产物抗炎活性各不相同. 其中 20- 羟基 -RvE1 限制白细胞浸润与 RvE1 一致,特别在阻止 PMN 浸润方面,而 19- 羟基 -RvE1 相对较弱. 相反,18- 氧 -RvE1, 20- 羧基 -RvE1 和 10, 11- 二氢 -RvE1 则是 RvE1 的钝化产物,不能抑制白细胞浸润^[15-16]. 最近发现 RvEs 系列中新化合物 RvE2 在减少 PMN 浸润方面,与 RvE1 联合使用时产生协同效应^[7]. 腹膜炎通过静脉注射同等剂量的 RvE2,其抗炎能力与 RvE1 一样,特别是对 PMN 浸润的抑制,而通过腹腔给药,发现在相同剂量下 RvE2 仍保持抑制 PMN 浸润的能力,而 RvE1 则没有此效果,提示 RvE2 可能有不同于 RvE1 的靶细胞.

2.2 Resolvin D

感染是引起炎症最常见的原因之一,常常引起炎症细胞的浸润并促进其释放致炎介质,从而诱发正常细胞凋亡,进一步促进炎症反应和破坏组织. Merched 等^[17]在内毒素触发的感染性炎症模型中通过细胞因子免疫阵列分析发现, RvD1 能够减少 TNF- α 、IL-17、IL-13、IL-12、IL-9 和粒细胞集落刺激因子等致炎因子分泌,增强巨噬细胞吞噬凋亡胸腺细胞能力,使凋亡细胞被及时有效地处理防止裂解坏死,让炎症得到控制. Krishnamoorthy 等^[18]在百日咳毒素感染的 PMN 中,采用荧光标记发现 RvD1 降低 PMN 细胞中肌动蛋白聚合,并阻断 LTB₄ 引起的黏附分子整合素 β 2 表达,这些因素导致 PMN 趋化和浸润受到抑制. PMN 在炎症部位中浸润减少,有利于抑制其释放氧自由基和溶酶体酶,使炎症得到控制和加快受损组织的修复.

局部炎症加重肾损伤的病理状态. Duffield 等^[19]利用 H₂O₂ 致肾损伤后,通过静脉注射 RvD1 进行致炎因子表达的研究,结果表明, RvD1 降低

单核-巨噬细胞分泌致炎细胞因子 TNF- α , 表达于 PMN 和单核细胞上的 CD11b、CD68 和 GR-1 都降低, 提示 RvD1 抑制组织中 PMN 和单核细胞的浸润。

氧化应激是由自由基在体内产生的一种负面作用, 并被认为是导致炎症反应的发生和发展的重要原因之一。氧化应激导致中性粒细胞炎性浸润, 蛋白酶分泌增加, 产生大量氧化中间产物。脂质过氧化物反式 4-羟基-2-壬烯与谷胱甘肽的结合物 (glutathionyl-HNE, GS-HNE), 在多种慢性炎症的动物模型中产生并作为氧化应激的标志。Spite 等^[20]对 GS-HNE 引起的炎症进行分析, 发现致炎物质 PGE₂、LTB₄ 和氨酰胺白三烯增加并引起白细胞浸润, 相反经 RvD1 治疗抑制了 GS-HNE 形成, 降低由 GS-HNE 造成的白细胞趋化和聚集作用, 减少致炎因子氨酰胺白三烯、PGE₂ 和 LTB₄ 产生, 并降低 CD11b/CD18 复合体表达从而抑制 PMN 和单核细胞黏附于内皮细胞, 限制炎症细胞浸润。

RvD1 的代谢产物 8-氧-RvD1 和 17-氧-RvD1, 它们的抗炎活性各不相同。Sun 等在腹膜炎模型中发现, 8-氧-RvD1 能抑制 PMN 浸润, 相反 17-氧-RvD1 则没有这种抑制作用, 提示 17-氧-RvD1 可能是 RvD1 的钝化产物。另外发现由阿司匹林激活途径产生的 AT-RvD1 中 17R 羟基构型能够抵抗快速失活, 提示 RvD1 中 17 位羟基构型可能是影响其活性的基团^[9]。

2.3 Protectin D1

支气管哮喘是由多种细胞, 特别是肥大细胞、嗜酸性粒细胞和 T 淋巴细胞参与, 并有多种炎症介质和细胞因子相互作用的一种气道慢性非特异性炎症。Levy 等^[21]在过敏性支气管哮喘研究中发现, 通过给予 PD1 的 FvB 小鼠能降低支气管肺泡灌洗液里嗜酸性粒细胞和淋巴细胞浸润, 同时减少 IL-13、氨酰胺白三烯和 PGD₂ 等致炎因子释放, 并且发现由乙酰胆碱引起的气道高反应性能够被 PD1 有效缓解, 但没有改变肺弹性。

腹膜炎是一种局部的炎症反应。当腹膜炎发生时, 腹腔中涌入大量白细胞, 如 PMN、巨噬细胞及淋巴细胞等, 并引起致炎细胞因子释放。Ariel 等^[22]在酵母多糖引起的腹膜炎中发现 PD1 减少淋巴细胞和 PMN 浸润, 抑制 T 细胞的细胞因子 TNF- α 和 IFN- γ 的释放。同样也在腹膜炎模型中发现 PD1 减少 PMN 浸润, 增加非炎性淋巴细胞和单核细胞

募集, 加快炎症修复, 而 Δ^{15} -trans-PD1 则没有此效果^[15]。

炎症反应参与肾损伤, 其炎症过程在 TNF- α 等细胞因子的激活下启动宿主的防御机制, 触发众多介质大量释放而致多器官损害。Hassan 等^[16]在肾损伤模型中发现 PD1 减少 PMN 浸润, 更重要的是加强血红素氧化酶-1 (heme oxygenase-1) 表达, 而血红素氧化酶-1 的表达增加能减少 TNF- α 、IL-6 和 IL-8 等致炎因子的释放, 限制 PMN 和单核-巨噬细胞等炎性细胞迁移至炎症灶, 从而减轻炎症带来的损伤^[23]。

3 Resolvins 和 protectin D1 的抗炎机制

目前对 resolvins 和 protectin D1 的抗炎机制进行的研究, 发现 resolvin E1 通过作用 ChemR23 或 BTL₁ 受体发挥抗炎活性, resolvin D1 通过脂氧素 A₄ 受体 (ALX 受体) 发挥抗炎作用, 而 protectin D1 抗炎活性可能与细胞凋亡有关。

3.1 ChemR23 途径

ChemR23 是一种与神经肽有同源性的孤独 G 蛋白偶联受体。它在未成熟的树突状细胞及巨噬细胞等抗原呈递细胞中高表达, 在自然杀伤细胞和淋巴细胞中也有表达, 具有调节原发性及获得性免疫反应, 以及调节骨骼发育等多种生物学效应。当 ChemR23 受体受损时, 抗炎活性减弱或消失。

Arita 等在呼吸道炎症模型中发现, 通过调节核转录因子 (nuclear factor kappa B, NF- κ B) 触发局部趋化因子和化学引诱物释放的引起白细胞浸润, 经 RvE1 处理后白细胞浸润减少, 提示 RvE1 作用靶点可能表达在白细胞上, 并可能通过影响 NF- κ B 活性发挥抗炎作用。NF- κ B 的激活可高效诱导多种细胞因子, 黏附分子和急性期反应蛋白的表达, 对参与炎症反应放大与延续有着重要的调控作用。同时通过 [³H] RvE1 筛选作用靶点发现, 在转染 ChemR23 受体的 HEK-293 细胞中 NF- κ B 活性受到抑制, 而对非转染 ChemR23 受体的 HEK-293 细胞的 NF- κ B 则没有影响。另外通过用 chemerin 派生的多肽 (YHSFFPGQFAFS) 处理白细胞发现 chemerin 多肽能竞争性减少 [³H] RvE1 与细胞的结合, 提示 RvE1 作用于 ChemR23 受体。而在 HEK-ChemR23 细胞中发现 RvE1 影响细胞外信号调节激酶和 MAPK 的磷酸化, 相反, 在非转染 ChemR23 受体细胞中没有作用^[9]。细胞外信号调节激酶和 MAPK

的磷酸化引起细胞因子和炎症递质的释放,也是导致炎症性疾病发生和加剧的重要机制。

Ishida 等^[23]在 HEK-293 细胞中发现 RvE1 抑制 TNF- α 引起的 NF- κ B 核易位,而且存在 ChemR23 受体依赖性。同样 Seki 等^[24]在肺炎模型中也发现 RvE1 抑制 NF- κ B p65 亚基核易位,从而影响 NF- κ B 活性。这些结果也表明 RvE1 通过 ChemR23 受体抑制 NF- κ B 的激活。

PI3K/Akt 通路调节 NF- κ B 依赖性的转录,调控细胞的生长、增殖、凋亡和代谢等生物功能。Ohira 等^[25]在转染 ChemR23 受体的卵巢细胞中发现 RvE1 调节 Akt 的磷酸化。在实验中通过使用 Akt 磷酸化抗体发现 RvE1 影响 Akt 和核糖体蛋白 S6 磷酸化,而核糖体蛋白 S6 是 PI3K/Akt 途径下游作用点,提示 RvE1 作用于 ChemR23 受体使核糖体蛋白 S6 磷酸化,可能通过 PI3K/Akt 通路进行细胞内信号传导发挥抗炎活性。

3.2 BLT₁ 途径

LTB₄ 通过其受体(BLT 受体)结合参与调节免疫应答中的淋巴细胞,抑制辅助诱导 T 细胞增殖,刺激细胞毒性 T 细胞增殖。而 BLT₁ 受体主要存在于白细胞上并介导白细胞趋化、聚集和细胞内钙升高等生理过程。

RvE1 能有效抑制炎症所导致的破骨细胞分化和骨重吸收。Herrera 等^[26]在破骨细胞模型中通过用 [³H] 标记 RvE1 发现,LTB₄ 能够与 [³H]-RvE1 竞争破骨细胞膜上的结合位点,提示 RvE1 和 LTB₄ 作用于相同靶点参与炎症反应。另外用 LTB₄ 拮抗剂 U75302 能够防止 RvE1 对破骨细胞生长的抑制,并发现 RvE1 抑制 NF- κ B 中 p50 亚基核易位,从而达到降低 NF- κ B 激活,进一步提示 RvE1 通过 LTB₄ 受体(BLT 受体)影响 NF- κ B 激活,发挥抗炎活性。

在多种疾病模型中 RvE1 抑制 PMN 跨内皮细胞迁移和浸润。Arita 等^[27]在 PMN 细胞中用 [³H]RvE1 进行靶点筛选,发现 [³H] RvE1 与 PMN 膜的 K_d 为 48.3 mmol/L,而 [³H] RvE1 与 BLT₁ 受体的 K_d 为 45 mmol/L,提示 RvE1 可能作用于 BLT₁ 受体。另外在转染 BLT₁ 受体细胞中发现 RvE1 抑制 BLT₁ 受体细胞的腺苷酸环化酶,而对 BLT₂ 受体细胞的腺苷酸环化酶没有影响,提示 RvE1 作用于 BLT₁ 受体而不是 BLT₂ 受体。

3.3 ALX 途径

脂氧素 A₄ 通过与其受体(ALX)结合发挥广泛

强效的抗炎促消退效应,其效应包括:抑制 PMN 在炎症部位募集;调节促炎/抗炎因子平衡,限制炎症损伤;调节组织修复,促进单核/巨噬细胞的趋化和巨噬细胞对凋亡 PMN 的清除。

中性粒细胞在炎症反应过程中有着重要作用,而 RvD1 在多种炎症模型中发现能抑制中性粒细胞的迁移和浸润。Krishnamoorthy 等^[18]通过采用百日咳毒素(pertussis toxin, PTX)感染 RvD1 培养的 PMN 细胞中,发现 PTX 能够消除 RvD1 降低肌动蛋白聚合作用,提示 RvD1 可能作用于 PTX 敏感的 G 蛋白受体。有趣的是 RvD1 没有引起细胞内 Ca²⁺ 迁移或腺苷酸环化酶活化,提示 RvD1 不是通过经典的第二信使途径模式进行细胞信号传导。同时在 HEK-293 细胞中发现, RvD1 没有影响到 PPAR- α 、PPAR- γ 、PPAR- δ 和 RXR- α 受体活性,在转染其他 G 蛋白受体的细胞中如 BLT₁、BLT₂、CB、GPR-1、FPR 和 ChemR23 受体,也没有发现 RvD1 有抑制作用,提示 RvD1 不是通过以上受体发挥抗炎活性。而在转染 ALX 受体的细胞中发现 RvD1 抑制由 TNF- α 触发的 NF- κ B 的激活,并加强巨噬细胞吞噬凋亡 PMN 的能力,相反,在敲除受体后巨噬细胞吞噬能力下降。最后,通过 [³H]-RvD1 筛选作用靶点发现,脂氧素 A₄ 能部分竞争 RvD1 与白细胞结合,同样在白细胞中通过使用脂氧素受体 ALX 的拮抗剂发现 RvD1 对靶点激活受到抑制。这些结果进一步提示 RvD1 通过作用于 ALX 受体发挥抗炎活性。

3.4 细胞凋亡途径

细胞凋亡是多细胞生物体正常的细胞生理死亡过程,在胚胎发育和成体生长过程中,用于清除不需要的细胞或对自身有害的细胞。

Herrera 等发现, RvE1 通过吡啶胺和 2, 3- 双加氧酶的激活和诱导下使 CD₄⁺ T 细胞发生细胞凋亡,甚至在刺激 Toll 样受体下,仍可保持趋化因子受体处于静息状态并伴随 CCR5 的高表达^[28],提示 RvE1 通过诱导炎症细胞凋亡实现炎症修复的功能^[29]。

Ariel 等^[1]在 T 细胞中通过免疫荧光发现经 PD1 处理后炎症细胞凋亡 DNA 片段增多,同时在 Junkat T 细胞中使用 PD1 或 Fas 配体处理后,都能引起脂筏发生聚合,提示 PD1 通过脂筏做出应答和 PD1 触发脂筏聚合与 Fas 分子有关。Fas 分子与其相应的死亡受体结合后形成凋亡酶体,凋亡酶体中由于胱冬酶原的聚集而导致自身水解与活化形成

有活性的胱冬酶 -8, 并依次激活其同源酶家族中的其他酶原形成自身激活瀑布, 最后导致胱冬酶 -3 激活 DNA 降解酶, 降解 DNA 引起细胞凋亡的发生. 但有趣的是, Lund 等^[29]利用内毒素刺激胰岛细胞, 发现 RvE1 能保持细胞膜完整性和降低胱冬酶 -3/7 活性, 从而抑制致炎细胞因子所导致的凋亡效应. 而 Mukherjee 等^[30]也在 A₂E 触发的视网膜内皮细胞损伤模型中发现, PD1 通过抑制 A₂E 加强胱冬酶 -3 分裂并下调 Bax 表达和上调 Bcl-2 蛋白表达, 从而抑制 A₂E 诱发的细胞凋亡. Lukiw 等在阿尔兹海默氏症病人通过给予 PD1, 发现炎症基因触发的 A β 42 激活受到抑制, 同时上调抗凋亡蛋白 Bcl-2、Bcl-x1 和 Bfl-1 表达, 从而抑制胱冬酶 -3 表达, 提示 PD1 通过调节凋亡 / 抗凋亡因子和启动神经保护基因表达程序来提高脑细胞生存和抑制 A β 42 诱发的细胞毒性. 这些结果说明 PD1 和 RvE1 抗炎活性的发挥与细胞凋亡密切相关^[31-32].

4 展 望

EPA 和 DHA 通过 COX-2、LOX 代谢产生的新型产物 resolvins 和 PD1, 这两类脂类活性分子的抗炎作用和机理对于炎症的治疗提供新的思路. 在多种模型中发现, n-3 多不饱和脂肪酸作为 resolvins 和 PD1 的内源性前体, 在膳食中提高 n-3 脂肪酸的含量, 会促进 resolvins 和 PD1 的生成, 从而减少致炎介质产生, 因此在膳食中合理增加 n-3 脂肪酸可发挥抗炎和炎症修复作用, 如改善细胞防御功能, 减轻局部或全身的炎症反应等, 从而达到预防和治疗目的.

RvE1 通过与 ChemR23 受体或 BLT₁ 受体结合阻断 NF- κ B 信号传导途径, 减少炎症因子释放, 如细胞因子、黏附因子等, 从而发挥抗炎活性. 但 RvE 和 RvD 仍有很多抗炎机制不明确, 如 RvD2 是作用于过氧化物酶体增殖物活化受体, 影响促分裂素原活化蛋白激酶活性, 还是通过其他途径影响炎症信号的传导? PD1 通过细胞凋亡途径达到抗炎和炎症修复作用, 但在炎症过程中, PD1 何时启动抑制炎症对神经细胞凋亡的机制? 又何时通过促进炎症细胞凋亡发挥抗炎活性? 是否存在某种信号诱导识别发挥这些作用? 其信号传导途径如何? 这些问题均有待进一步探讨. 随着 RvEs 和 PD1 研究的深入, 与炎症相关的一些重大疾病如心血管疾病、肿瘤等的防治将可能带来新的突破.

参 考 文 献

- [1] Ariel A, Li P L, Wang W, *et al.* The docosatriene protectin D1 is produced by TH2 skewing and promotes human T cell apoptosis via lipid raft clustering. *J Biol Chem*, 2005, **280**(52): 43079-43086
- [2] Serhan C N, Hong S, Gronert K, *et al.* Resolvins: a family of bioactive products of omega-3 fatty acid transformation circuits initiated by aspirin treatment that counter proinflammation signals. *J Exp Med*, 2002, **196**(8): 1025-1037
- [3] Arita M, Bianchini F, Aliberti J, *et al.* Stereochemical assignment, antiinflammatory properties, and receptor for the omega-3 lipid mediator resolvin E1. *J Exp Med*, 2005, **201**(5): 713-722
- [4] Butovich I A, Lukyanova S M, Bachmann C. Dihydroxydocosahexaenoic acids of the neuroprotectin D family: synthesis, structure, and inhibition of human 5-lipoxygenase. *J Lipid Res*, 2006, **47** (11): 2462-2474
- [5] Sun Y P, Oh S F, Uddin J, *et al.* Resolvin D1 and its aspirin-triggered 17R epimer. Stereochemical assignments, anti-inflammatory properties, and enzymatic inactivation. *J Biol Chem*, 2007, **282**(13): 9323-9334
- [6] Hong S, Lu Y, Yang R, *et al.* Resolvin D1, protectin D1, and related docosahexaenoic acid-derived products: Analysis via electrospray/low energy tandem mass spectrometry based on spectra and fragmentation mechanisms. *J Am Soc Mass Spectrom*, 2007, **18**(1): 128-144
- [7] Tjonahen E, Oh S F, Siegelman J, *et al.* Resolvin E2: identification and anti-inflammatory actions: pivotal role of human 5-lipoxygenase in resolvin E series biosynthesis. *Chemistry & Biology*, 2006, **13**(11): 1193-1202
- [8] Jin Y, Arita M, Zhang Q, *et al.* Anti-angiogenesis effect of the novel anti-inflammatory and pro-resolving lipid mediators. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2009, **50**(10): 4743-4752
- [9] Lund T, Mangsbo S M, Scholz H, *et al.* Resolvin E1 reduces proinflammatory markers in human pancreatic islets *in vitro*. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2010, **118**(4): 237-244
- [10] 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): 7671-7676
- [11] Haworth O, Cernadas M, Yang R, *et al.* Resolvin E1 regulates interleukin 23, interferon-gamma and lipoxin A4 to promote the resolution of allergic airway inflammation. *Nature Immunology*, 2008, **9**(8): 873-879
- [12] Tian H, Lu Y, Sherwood A M, *et al.* Resolvins E1 and D1 in choroid-retinal endothelial cells and leukocytes: biosynthesis and mechanisms of anti-inflammatory actions. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2009, **50**(8): 3613-3620
- [13] Campbell E L, Louis N A, Tomassetti S E, *et al.* Resolvin E1 promotes mucosal surface clearance of neutrophils: a new paradigm for inflammatory resolution. *Faseb J*, 2007, **21**(12): 3162-3170

- [14] Dona M, Fredman G, Schwab J M, *et al.* Resolvin E1, an EPA-derived mediator in whole blood, selectively counterregulates leukocytes and platelets. *Blood*, 2008, **112**(3): 848–855
- [15] Serhan C N, 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): 1848–1859
- [16] Hassan I R, Gronert K. Acute changes in dietary omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids have a pronounced impact on survival following ischemic renal injury and formation of renoprotective docosahexaenoic acid-derived protectin D1. *J Immunol*, 2009, **182**(5): 3223–3232
- [17] Merched A J, Ko K, Gotlinger K H, *et al.* Atherosclerosis: evidence for impairment of resolution of vascular inflammation governed by specific lipid mediators. *Faseb J*, 2008, **22**(10): 3595–3606
- [18] Krishnamoorthy S, Recchiuti A, Chiang N, *et al.* Resolvin D1 binds human phagocytes with evidence for proresolving receptors. *Proc Natl Acad Sci USA*, **107**(4): 1660–1665
- [19] Duffield J S, Hong S, Vaidya V S, *et al.* Resolvin D series and protectin D1 mitigate acute kidney injury. *J Immunol*, 2006, **177**(9): 5902–5911
- [20] Spite M, Summers L, Porter T F, *et al.* Resolvin D1 controls inflammation initiated by glutathione-lipid conjugates formed during oxidative stress. *British J Pharmacology*, 2009, **158** (4): 1062–1073
- [21] Levy B D, Kohli P, Gotlinger K, *et al.* Protectin D1 is generated in asthma and dampens airway inflammation and hyperresponsiveness. *J Immunol*, 2007, **178**(1): 496–502
- [22] Kobayashi H, Takeno M, Saito T, *et al.* Regulatory role of heme oxygenase 1 in inflammation of rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*, 2006, **54**(4): 1132–1142
- [23] Ishida T, Yoshida M, Arita M, *et al.* Resolvin E1, an endogenous lipid mediator derived from eicosapentaenoic acid, prevents dextran sulfate sodium-induced colitis. *Inflammatory Bowel Diseases*, 2010, **16**(1): 87–95
- [24] Seki H, Fukunaga K, Arita M, *et al.* The anti-inflammatory and proresolving mediator resolvin E1 protects mice from bacterial pneumonia and acute lung injury. *J Immunol*, 2010, **184** (2): 836–843
- [25] Ohira T, Arita M, Omori K, *et al.* Resolvin E1 receptor activation signals phosphorylation and phagocytosis. *J Biol Chem*, 2010, **285**(5): 3451–3461
- [26] Herrera B S, Ohira T, Gao L, *et al.* An endogenous regulator of inflammation, resolvin E1, modulates osteoclast differentiation and bone resorption. *British J Pharmacology*, 2008, **155**(8): 1214–1223
- [27] Arita M, Serhan C N. Novel chemical mediators in the resolution of inflammation. *Tanpakushitsu Kakusan Koso*, 2007, **52**(4): 348–354
- [28] Ariel A, Fredman G, Sun Y P, *et al.* Apoptotic neutrophils and T cells sequester chemokines during immune response resolution through modulation of CCR5 expression. *Nature Immunology*, 2006, **7**(11): 1209–1216
- [29] Vassiliou E K, Kesler O M, Tadros J H, *et al.* Bone marrow-derived dendritic cells generated in the presence of resolvin E1 induce apoptosis of activated CD4⁺ T cells. *J Immunol*, 2008, **181**(7): 4534–4544
- [30] Mukherjee P K, Marcheselli V L, Barreiro S, *et al.* Neurotrophins enhance retinal pigment epithelial cell survival through neuroprotectin D1 signaling. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, **104**(32): 13152–13157
- [31] Bazan N G. Neuroprotectin D1-mediated anti-inflammatory and survival signaling in stroke, retinal degenerations, and Alzheimer's disease. *J Lipid Res*, 2009, **50**(Suppl): S400–405
- [32] Lukiw W J, Cui J G, Marcheselli V L, *et al.* A role for docosahexaenoic acid-derived neuroprotectin D1 in neural cell survival and Alzheimer disease. *J Clin Invest*, 2005, **115**(10): 2774–2783

Progress in Anti-inflammation Effect of n-3 Fatty Acid Metabolites*

ZHANG Jun-Jie¹⁾, ZHOU Ke-Yuan²⁾, CAI Chun^{1)**}

¹⁾*The Analysis Center, Guangdong Medical College, Zhanjiang 524023, China;*

²⁾*Institute of Biochemistry and Molecular Biology, Guangdong Medical College, Zhanjiang 524023, China)*

Abstract Inflammation is the normal host tissue response to infection and injury. However uncontrolled and unresolved inflammation contributes to a range of acute and chronic human disease. Recent results have demonstrated several new families of lipid mediators, derived from eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA) of n-3 serial fatty acid, that including resolvins and protectins, to be both anti-inflammation and proresolving. Biosynthesis, anti-inflammatory action and mechanism of these new proresolving lipid mediators were described in order to complete the anti-inflammatory mechanism of n-3 polyunsaturated fatty acid and offer exciting new potential for therapeutic control.

Key words resolvins, protectin D1, n-3 fatty acid, inflammation

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2010.00108

*This work was supported by a grant from The National Natural Science Foundation of China (30672741).

**Corresponding author.

Tel: 86-759-2388591, E-mail: caichun@gdmc.edu.cn

Received: March 11, 2010 Accepted: November 15, 2010