花生四烯酸、二十二碳六烯酸和二十碳五烯酸在炎症中的作用概述

柳泽深[1], 姜 悦[1*], 陈 峰[2]

(1. 润科生物工程(福建)有限公司, 漳州 363500; 2. 北京大学工学院, 北京 100871)

摘 要: 心脑血管疾病、肿瘤、糖尿病、神经系统疾病、自身免疫等疾病严重危害着人类的生命和健康, 并消耗着大量医疗资源。事实上, 很多疾病发生和发展的背后都伴随着炎症反应, 炎症是众多疾病的病理基础, 甚至是导致这些疾病的诱因。炎症本身是机体的防御性反应, 但过度的炎症反应和长期慢性炎症会损害机体的稳态。炎症的调节和控制由炎症介质介导, 花生四烯酸(arachidonic acid, AA)、二十二碳六烯酸(docosahexaenoic acid, DHA)和二十碳五烯酸(eicosapentaenoic acid, EPA)等长链多不饱和脂肪酸(long-chain polyunsaturated fatty acids, LC-PUFAs)的衍生物是一类重要的调控炎症的介质。炎性细胞间的交流和细胞内信号传递与LC-PUFAs有关。AA经环氧酶和脂氧合酶合成的类二十烷酸主要起促炎作用, 但有的也有抗炎作用。DHA和EPA在体内起抗炎作用, 由它们合成的消退素(resolvins, Rvs)和保护素(protectin, PD)是重要的抗炎活性物质。DHA和EPA还可以干扰炎性细胞内信号传导途径来抑制炎症反应。本文从炎症与疾病的关系、LC-PUFAs的衍生物及其促炎和抗炎机制等方面综述了AA、DHA和EPA在炎症中的作用。

关键词: 炎症; 花生四烯酸; DHA; EPA

Roles of arachidonic acid, docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid in inflammation

LIU Ze-Shen[1], JIANG Yue[1*], CHEN Feng[2]

(1. *Runke Bioengineering (Fujian) Co., Ltd., Zhangzhou* 363500, *China*; 2. *College of Engineering, Peking University, Beijing* 100871, *China*)

ABSTRACT: Cardiovascular disease, cancer, diabetes, neurological diseases and autoimmune disease are major threat to human health and long life, and a large amount of medical resources are consumed on the treatment of these diseases. In fact, the progression of these diseases is pointed out to be accompanied by inflammatory response, and inflammation is regarded as pathological basis of many diseases. Normally inflammation itself is a defensive reaction of body, but excessive inflammatory response and chronic inflammation can damage organ homeostasis. On the other side, regulation and control of inflammation can be mediated by inflammatory mediators. It is indicated that derivatives of long-chain polyunsaturated fatty acids (LC-PUFAs), such as arachidonic acid (AA), docosahexaenoic acid (DHA) and eicosapentaenoic acid (EPA), are important regulatory mediators. The results show that eicosanoids synthesised from AA play both effects of pro-inflammatory and anti-inflammatory, while resolvins and protectins synthesized from DHA and EPA can inhibit inflammatory response through interfering with certain signaling pathway

*通讯作者: 姜悦, 博士, 教授, 研究方向为食品生物技术。E-mail: bjrk@gdrunke.com

***Corresponding author:** JIANG Yue, Ph.D, Professor, Runke Bioengineering (Fujian) Co., Ltd., A7 Tianzhu west Road, Tianzhu Airport Industrial Zone A, Shunyi District, Beijing 101300, China. E-mail: bjrk@gdrunke.com

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

in inflammatory cells. This article summarized the roles of AA, DHA and EPA in inflammatory reactions from the relationship between inflammation and disease, the derivatives of LC-PUFAs and pro-inflammatory and anti-inflammatory mechanism, *etc.*

KEY WORDS: inflammation, arachidonic acid, docosahexaenoic acid, eicosapentaenoic acid

1 引　言

长期以来, 人类被心脑血管疾病、肿瘤、糖尿病、神经系统疾病、自身免疫疾病以及精神障碍等疾病所困扰。据世界卫生组织(WHO)统计, 2012 年全世界死于心脑血管疾病的人数高达 1750 万人, 在导致人类死亡的病因中居于首位, 为了治疗这些疾病每年还需要投入大量的医疗资源[1]。事实上, 很多疾病的发生和发展都伴随着炎症反应, 炎症是众多疾病的病理基础, 甚至是导致这些疾病的诱因。

随着慢性低度炎性疾病概念的提出, 如肿瘤、糖尿病、心血管等疾病被列入其中, 肥胖也被认为是慢性低度炎症的诱因[2]。慢性低度炎症是一种慢性、持续、低度的炎性状态, 表现为血液中炎症因子比正常水平升高, 促炎因子、抗炎因子及 C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平可能上升 2~4 倍, 中性粒细胞和自然杀伤细胞数量略微增加[3]。炎症因子水平经常被作为评价心血管病风险的标志, 有时还作为治疗动脉粥样硬化心血管病的判断依据[4]。机体通过炎症介质的介导来调节炎症的发生、发展和结束, 由长链多不饱和脂肪酸(long chain polyunsaturated fatty acids, LC-PUFAs)衍生合成的物质是其中一大类重要的炎症调节介质, 例如前列腺素(prostaglandins, PGs)、血栓素(thromboxanes, TXs)、白三烯(leukotrienes, LTs)、脂氧素(lipoxins, LXs)和 Rvs 等, 它们或具有促炎作用, 或具有抗炎作用, 在机体内共同调节炎症的强度和持续时间[5,6]。

LC-PUFAs 是人体必需的脂肪酸, 主要包括 *n*-6 系列的花生四烯酸(arachidonic acid, AA, 20:4ω-6)和 *n*-3 系列的二十二碳六烯酸(docosahexaenoic acid, DHA, 22:6ω-3)、二十碳五烯酸(eicosapentaenoic acid, EPA, 20:5ω-3), 很多疾病的发生都与必需脂肪酸的摄入不足或比例失衡有关。研究发现 *n*-6/3 LC-PUFAs 的比例失调容易导致心血管疾病、肿瘤、糖尿病、自身免疫等疾病的发病风险提高, 而造成比例失调的主要原因是 *n*-3 型多不饱和脂肪酸的摄入量太低[7]。*n*-6/3 LC-PUFAs 的饮食摄入比例一般不应高于 4:1, 然而过去 150 年来西方人的饮食中 *n*-6/3 LC-PUFAs 值达到 15:1~17:1, 导致高血压、高血脂和肥胖病人越来越多[8], 这些疾病的发病过程中都存在炎症反应。AA 主要用于合成促炎介质, 它们与炎性细胞受体结合后激活细胞内炎症信号传导, 促进肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)和白介素(interleukin, IL)等炎症因子的合成和释放, 放大炎症反应[5]。DHA 和 EPA 来源的炎症介质具有抗炎作用, 包括消退素和保护素[9], EPA 还作为竞争性底物抑制炎症[10]。AA、EPA 和 DHA 的平衡对调节和控制体内炎症水平、降低疾病发生方面具有重要意义。

2 炎　症

炎症是当机体组织受到物理、化学的损伤, 或受到免疫和生物因素等致炎因子的感染时迅速发生的直接性防御反应, 表现为疼痛、红肿、发热、功能障碍等症状。炎症的这些症状表现主要是由于炎症发生部位毛细血管的血流和通透性增加使得血液中的补体、抗体、细胞因子等大分子以及白细胞通过血管壁渗出进入局部组织所致。炎症的发生、扩大和消除是由致炎因子(包括物理的、化学的和生物的)、炎性细胞和炎症介质共同作用的结果。启动和参与炎症反应的细胞称为炎性细胞, 主要包括肥大细胞、粒细胞、单核巨噬细胞、淋巴细胞和血管内皮细胞等, 细胞被激活后分泌各种炎症介质。炎症通常是多种细胞的级联反应, 细胞之间的交流通过炎症介质传递, 包括 TNF-α、IL-1、IL-6、IL-8、PGs、LTs、NO、细胞间黏附分子-1(intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)、E 选择素(E-selection)等。

3 炎症对疾病的影响

炎症的主要作用是消除致病源和坏死的细胞, 并修复损伤的组织, 通常情况下炎症是有益的, 但炎症反应必须进行有效的控制, 过度的炎症反应和长期慢性持续的炎症往往对身体有害。研究发现, 体内炎症因子水平升高会影响结肠癌患者的存活率[11]。良性前列腺癌患者的免疫组化分析结果显示, 炎症因子与前列腺组织体积和病情发展有关[12]。促炎因子 IL-23 水平与 T 淋巴细胞介导的肠炎疾病发展有正相关性[13]。炎症可能还有致癌作用[14,15]。

很多疾病的发生和发展过程都伴随着持续性炎症反应, 这容易导致其他疾病的发生。慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)患者体内 IL-8 和 LTB4 水平较高, 持续发生着炎症反应[16], 通过对血液中 CRP 水平的研究发现, COPD 患者体内的炎症反应容易导致动脉粥样硬化和心肌缺血性疾病, 还容易引起体重降低、骨骼肌功能障碍、骨质疏松等并发症[17]。肥胖症患者体内也存在着持续性炎症反应, 血液中 IL-6、CRP、单核细胞趋化蛋白-1、纤溶酶原激活物抑制剂(plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)等炎症因子的水平比正常人高

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

[18], 高水平的 IL-6 容易损伤胰岛素信号传导途径, 产生胰岛素抵抗[19]。血管发生炎症时, 如果 IL-6 水平升高会损伤血管内皮细胞功能[20]。炎症标记物 CRP 的敏感性与高血压患者的动脉硬化程度有关[21]。据统计, 患有强直性脊柱炎的人心血管病死亡率会提高 20%~40%[22]。类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)患者的关节部位常发生炎症, 导致全身性炎症因子水平较高。尽管 RA 与心血管疾病之间关系的机理尚未完全揭示[23]; 但流行病学研究结果显示, RA 能增加心血管病的风险, 对 11 多万名患者的调查研究发现, RA 使心血管病发病率提高了 48%[24]。

4 AA 在炎症中的作用

LC-PUFAs 作为细胞膜的组成成分能影响细胞的生理功能, 在炎性细胞中, 由它们衍生来的一些类二十烷酸物质可作为炎性细胞间交流的介质。通过饮食摄入的 LC-PUFAs 一部分经过 β 氧化作为能量被利用, 一部分则被细胞整合到细胞膜上用来调节膜的功能。LC-PUFAs 可通过影响膜受体活性、细胞信号传导和转录因子活性来调节基因表达, 并作为合成信号分子的前体物质[25]。

4.1 AA 与类二十烷酸

AA 是一种人体必需的 *n*-6 型 LC-PUFA, 人体自身可以利用亚油酸经一系列的延长和去饱和反应合成 AA, 也可以通过饮食直接补充获得。炎性细胞内储存了大量的 AA, 具有西方饮食习惯的人群体内炎性细胞膜中 AA 占总脂肪酸的比例大约为 20%[25]。正常情况下 AA 以酯键的形式结合在细胞膜上, 当需要时才将其水解释放下来, 胞内 AA 的水平由很多酶促反应进行精确的调节[26]。当炎症发生时, 细胞质中的磷脂酶 A2(phospholipase A2, PLA2)通过钙信号传导被激活, 水解细胞膜上结合 AA 的酯键释放出 AA, 随后 AA 在酶的作用下合成类二十烷酸[26,27]。

类二十烷酸是由 AA 衍生来的一大类家族, 是炎症反应的重要介质和调节因子, 主要包括 PGs、TXs、LTs 以及 LXs、过氧化氢基二十碳四烯酸(hydroperoxy-eicosatetraenoic acid, HPETE)、羟基二十碳四烯酸(hydroxy-eicosatetraenoicacid, HETE)等。2-系列的前列腺素有 16 种, 包括 PGG2、PGH2、PGD2、PGE2、PGI2、PGF2α 等。血栓素主要为 TXA2, 白三烯包括 LTA4、LTB4、LTC4、LTD4、LTE4 等。这些衍生物是重要的炎症介质, 有的具有相反的作用, 在炎症反应中共同调节炎症的强度和持续时间[5,6]。

在类二十烷酸中, PGE2 和 LTB4 是强烈的促炎因子, 作用于炎性细胞上的相应受体使炎症反应放大。PGE2 造成局部血管扩张和通透性增加, 对中性粒细胞有趋化作用, 增强由缓激肽和组胺引起的疼痛, 导致发热, 它还促进 B 淋巴细胞产生引起过敏炎症的 IgE。PGE2 能诱导环氧酶-2 的表达和促进 IL-6 的合成。PGE2 不会储存在体内, 只有当细胞受到炎症刺激, 或其他细胞因子(如血管舒缓激肽、内皮凝血酶)激活时才会利用细胞膜上释放的 AA 来临时合成[28]。LTB4 具有很强的白细胞趋化作用, 其能增加血管通透性, 收缩血管, 增加局部血流, 诱导溶酶体酶的释放, 增加活性氧类物质的产生, 增强 TNF-α、IL-1、IL-6、IL-2、干扰素-γ(interferon-γ, IFN-γ)的表达[29]。

4.2 类二十烷酸的合成

AA 衍生为类二十烷酸的反应主要由 2 种酶催化完成, 即环氧酶(cyclooxygenase, COX)和脂氧合酶(lipooxygenase, LOX)。在 COX 的作用下 AA 转化为 PGs 和 TXs, 在 LOX 的作用下 AA 转化为 LTs(如图 1 所示)。用于合成 PGs 的 COX 主要存在于细胞内质网和核膜上, 分为 COX-1 和 COX-2 两种亚型。COX-1 为细胞的固有酶, 在正常组织中表达并保持着稳定的水平, 以保证细胞的正常活动, 而 COX-2 是诱导酶, 当炎性细胞受刺激时被诱导表达, 用于大量合成 PGs 以促进炎症反应。用于合成 TXs 的 COX 主要分布在血小板和巨噬细胞上, 合成前列环素的 COX 主要分布在内皮细胞上, 合成 PGD 的 COX 主要分布在大脑和肥大细胞上, 在单核细胞和巨噬细胞中 COX 合成大量的 PGE2 和 PGF2α, 嗜中性粒细胞中的 COX 用于合成 PGE2, 肥大细胞的 COX 主要合成 PGD2[6,28]。

人体内的 LOX 是一类非血红素铁蛋白, 其能绑定 2 个钙离子并具有含铁离子的催化中心[30], 不同亚型的命名主要是根据其与底物结合的特异性位置决定, 分为 5-, 8-, 12-, 15-LOX 4 种[31], 其中 5-LOX 是最重要的一种, 主要存在于肥大细胞、单核细胞、巨噬细胞和粒细胞中, 用于合成 4-系列的白三烯, 包括 LTA4、B4、C4、D4 和 E4[29]。5-LOX 是一种双加氧酶, 其首先催化 AA 氧化产生 5-HPETE, 随后形成不稳定的 LTA4 和 5-HETE。LTA4 被水解产生 LTB4 或在 LTC4 合成酶催化下与谷光甘肽结合形成 LTC4, 后者在细胞外代谢形成 LTD4 和 LTE4(如图 1 所示)。12-LOX 存在于血小板和内皮细胞中, 15-LOX 存在于内皮细胞中。12-LOX 和 15-LOX 的氨基酸序列的同源性达到 99%, 因此被合称为 12/15-LOX, 可催化 AA 产生 12-HETE 和 15-HETE[31,32]。

4.3 类二十烷酸的抗炎功能

由 AA 衍生来的 PGE2 常被认为是一种强烈的促炎因子, 然而近年来研究表明, PGE2 还有抗炎作用, 其能抑制淋巴细胞的增殖和自然杀伤细胞的活性, 抑制 IL-6、IL-2 和 IFN-γ 的合成[10], 强烈抑制单核细胞和巨噬细胞合成 TNF-α 和 IL-1[33], 还能抑制 5-LOX 活性来降低 4-LTs 的产生[34]。PGE2 还可以诱导 15-LOX 利用 AA 合成脂氧素 A4(lipoxin A4, LXA4)[35]。LXA4 已被证实具有缓解炎症的作用[36], Chan 等[37]研究报道, LXA4 的水平升高能够明显减慢炎症的发展速度。LXA4 与受体结合后, 可通过调节

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

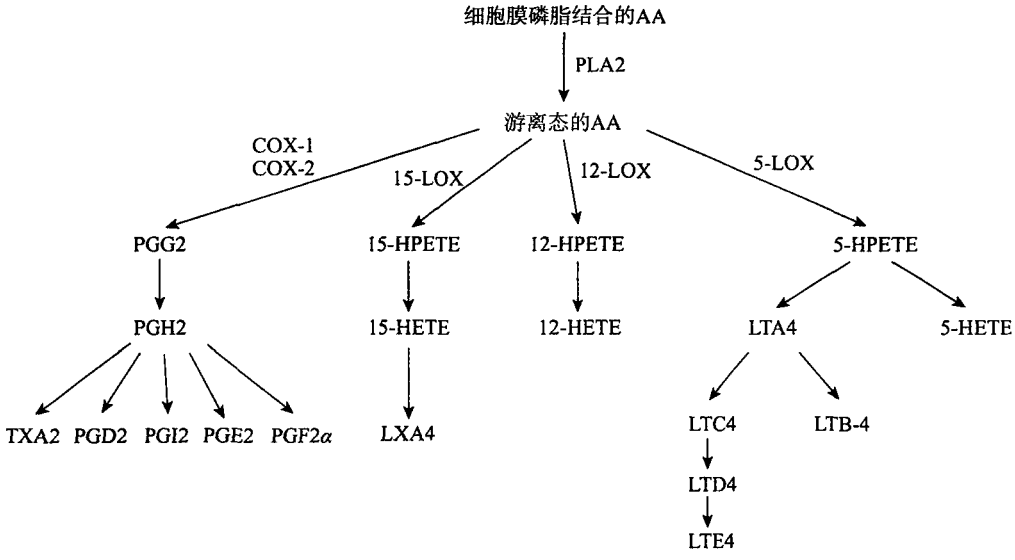

图 1　由 AA 合成类二十烷酸的途径[6,29]

Fig. 1　The pathway of eicosanoid synthesis from arachidonic acid [6,29]

促分裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)、蛋白激酶 C(protein kinase C, PKC)的活性以及抑制核因子 κB(nuclear factor κB, NFκB)和活化蛋白-1(activator protein-1, AP-1)等转录因子的活性而发挥抑制炎症的效应。LXA4 还可以通过抑制免疫细胞与血管内皮细胞的黏附以及血管细胞黏附分子-1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)表达的途径发挥抗炎作用[38], 目前关于 LXA4 的抗炎作用已有更加详细的总结[39]。

5　DHA/EPA 与炎症

DHA 和 EPA 也是人体必需的 LC-PUFAs, 与 AA 不同, 其属于 *n*-3 型 LC-PUFAs, 具有抑制炎症的作用。西方膳食者体内免疫细胞膜上 EPA 和 DHA 的占比分别为 1%和 2.5%[25]。细胞膜上脂肪酸的组分并非一成不变, 通过改变脂肪酸的饮食结构可以改变免疫细胞上的脂肪酸含量, 进食富含 DHA 和 EPA 的鱼油后可以提高炎性细胞膜磷脂上相应脂肪酸的含量, 同时降低 AA 的含量, 从而影响 AA 参与的相关炎症反应[40-42]。

5.1　DHA/EPA 在炎症中的作用

根据大量文献报道显示, DHA 和 EPA 在炎症反应中发挥抗炎的作用。研究发现 EPA 可抑制细菌内毒素(lipopolysaccharide, LPS)诱导的炎性细胞内信号转导, 100 μmol/L 的 EPA 和 DHA 可以降低 LPS 诱导 THP-1 细胞合成 TNF-α、IL-1β、IL-6 等炎症因子的水平[43]。在白血病患者 T 淋巴细胞(Jurkat 细胞)和 B 淋巴细胞(Raji 细胞)的研究中发现, EPA 和 DHA 可降低 IL-2、IL-10、TNF-α 和 IFN-γ 的合成, 但 EPA 的作用更加显著[44,45]。EPA 和 DHA 可以阻止体外培养的单核细胞产生 IL-1β 和 TNF-α[46], 阻止静脉血管内皮细胞产生 IL-6 和 IL-8[47]。EPA 和 DHA 可以降低人静脉血管表达粘附分子(如 E-selection、ICAM-1 和 VCAM-1), 并降低单核细胞的粘附[48]。患者服用含 DHA 和 EPA 的鱼油后能降低炎性细胞产生 PGE2、TXB2、LTB4 和 LTE4[49,50]。动物实验表明, 鱼油能降低鼠科动物巨噬细胞表面的 ICAM-1 和循环系统中 VCAM-1 的水平[51,52], 降低巨噬细胞合成 TNF-α、IL-1β 和 IL-6[53,54]。EPA 和 DHA 降低了血浆中 IL-6、TNF-α、INF-γ 和 CRP 的水平, 而增加了抗炎因子 IL-10 和转化生长因子 TGF-β 的水平[55,56]。活性氧是由 NADPH 氧化酶(NADPH oxidase, NOX)催化产生, 而 DHA/EPA 结合 NOX 后干扰其活性以降低活性氧的产生, 但机制尚不清楚[57,58]。

DHA 和 EPA 影响炎症相关基因的表达。DHA 可以直接在基因水平上降低内皮细胞中 VCAM-1 基因的表达[47]。在培养牛软骨细胞的培养液中加入 EPA 和 DHA 后明显降低了细胞内 COX-2、TNF-α 和 IL-1α 基因的表达[59]。在人的骨关节软骨组织的培养中发现, EPA 和 DHA 明显降低了细胞因子诱导的 COX-2、IL-1、TNF-α 和 5-LOX 基因的表达, 但一些不被致炎细胞因子诱导的基因, 如表达 COX-1、12-LOX、15-LOX 和基质金属蛋白酶组织抑制因子(tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMP-1,-2,-3)的基因, EPA 和 DHA 对它们也没有作用[60]。患有肾小球肾炎疾病的小鼠服用鱼油后, TGF-β、纤连蛋白和 ICAM-1 的基因所转录的 mRNA 水平降低[61]。给小鼠喂食鱼油后, 受 LPS 刺激的腹膜巨噬细胞内所转录的 TNF-α 和 ICAM-1 的 mRNA 水平降低[51,54], LPS 或佛波酯刺激的脾淋巴细胞内

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

的 IL-1β 的 mRNA 水平也降低，而 mRNA 水平的降低不是因为被降解而是由于合成量减少[62]。

5.2 EPA 的竞争性抗炎作用

EPA 的抗炎作用还通过竞争性抑制促炎因子的合成实现。EPA 与 AA 的化学结构相近，也是 COX-2 和 5-LOX 的催化底物，细胞膜磷脂双分子层上结合的 AA 或 EPA 经被诱导的 PLA2 解离后进入细胞内，经相同的 COX-2 和 5-LOX 催化合成类二十烷酸[10]。AA 经 COX-2 催化合成 2-PGs 和 2-TXs，经 5-LOX 催化合成 4-LTs，它们多数都是促炎因子(如图 1 所示)。图 2 显示了 EPA 作为 AA 的竞争性底物经 COX-2 和 5-LOX 催化合成致炎活性较弱的 3-PGs、5-LTs 和 3-TXs 的过程[10]。由 EPA 合成的 LTB5 可直接抑制促炎因子 LTB4 的合成[63]，然而，相比之下，在趋化中性粒细胞的作用上，LTB5 比 LTB4 的强度低 10~100 倍[64,65]。在诱导成纤维细胞内 COX-2 基因表达上 PGE3 比 PGE2 的能力低，并且 PGE3 刺激巨噬细胞合成 IL-6 的作用也较低[66]。食用含 DHA/EPA 的鱼油可以降低 AA 来源的 PGE2、TXB2、LTB4 和 LTE4，反而增加 PGE3、LTB5 和 LTE5 的产生[65]。

5.3 DHA/EPA 与炎症信号传递

DHA/EPA 影响炎症信号传递的相关分子机制主要是通过 PPARα-IκB-NFκB 信号通路调控(如图 3 所示)。NFκB 是炎症信传导通路中的一个关键分子，在细胞内是重要的核转录调节因子，在许多细胞的信号传递中起核心作用，参与多种基因的表达和调控，是细胞激活的标志。当炎症发生时，它可以诱导 COX-2、ICAM-1、VCAM-1、E-selectin、TNF-α、IL-1β、IL-6、一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)等炎症因子和酶相关基因的表达[67,68]。NFκB 是由亚基 p65 和 p50 构成的二聚体结构，p65 亚基具有转录激活功能域，可以增强炎症因子相关基因的转录[69]。在静息细胞中，NFκB 二聚体通常以非共价键的形式与其抑制蛋白 IκB 结合形成无活性的异三聚体分散于细胞质中。当炎症刺激细胞时，IκB 激酶(IκB kinase, IKK)使抑制蛋白 IκB 磷酸化，磷酸化的 IκB 与 NFκB 二聚体解离，被释放的 NFκB 二聚体因此活化而进入细胞核，与 DNA 反应元件上的特异蛋白结合，调控基因转录和表达，产生和释放 IL-6、TNF-α、IL-1 等炎症因子，促进 iNOS 和 COX-2 等酶的表达，促进 ICAM-1 和 VCAM-1 等粘附分子的表达[31,32,69,70]。

PPARα-IκB-NFκB 通路中的另一关键分子是过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptors, PPARs)，它也是一种转录因子，二聚体结构，包括 $\alpha, \gamma, \beta/\delta$ 亚型，它绑定一些 LC-PUFAs 后可调控基因的表达[71]。研究发现，DHA 和 EPA 都是 PPARs 的配体，EPA 可以与所有的 PPARs 结合，但与 PPARα 的亲和力最强[72]。DHA 和 EPA 与 PPARα 结合后使后者激活进入细胞核，在核内再与类视黄醇 X 受体结合后绑定到表达 IκB 的基因启动子上，促进 IκB 的合成，在细胞质中 IκB 与 NFκB 结合使后者处于失活状态[73-75]，从而抑制 NFκB 介导的促炎信号的传递。研究发现，因脊柱压迫造成神经损伤时，EPA 可通过保护 TREK-1 钾离子通道并激活与 PPARs 调控相关的基因表达来防止神经细胞损伤，增加神经元和神经胶质的存活率，降低受损部位周围突触的进一步损伤[76]。被 EPA 激活的 PPRAα/γ(DHA 作用较小)可以降低巨噬细胞和 Th1 淋巴细胞的促炎因子和相关酶的水平，同时增加 Th2 中 IL-4 和 IL-10 等抗炎因子水平[75]。然而，PPARα 缺陷型的小鼠对刺激引起的炎症反应时间会延长[77]，这可能由于 PPARα 参与的抑制炎症作用的缺失有关。PPARs 抑制炎症作用的机制仍然有些争议，可能存在两种途径：一是诱导过氧化物 β 氧化反应以分解类二十烷酸；二是干扰其他炎症因子的转录[74,78]。也有报道显示，与 EPA 结合的 PPARα/γ 能直接作用于 NFκB 的 P50/65 二聚体，从而抑制促炎因子 IL-6 基因的表达[75]。EPA 还能降低 LPS 诱导的大鼠巨噬细胞中 MAPK 活化[79]，而这进一步导致 IκB 磷酸化水平降低，从而抑制 NFκB 的活化[80,81]。

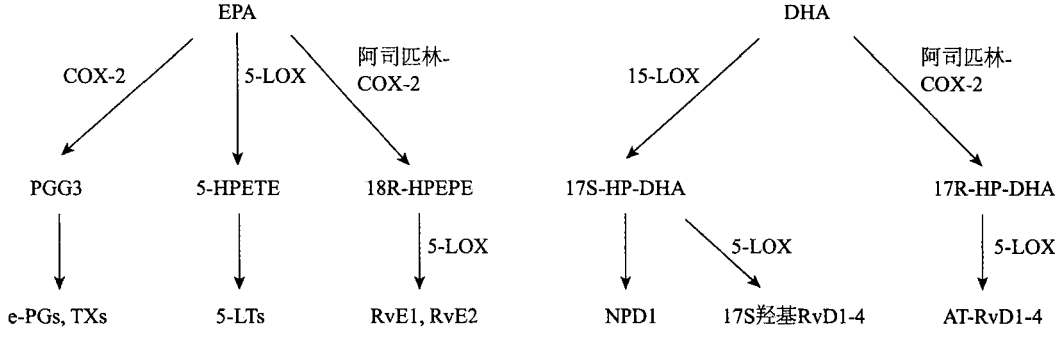

图 2 由 EPA 和 DHA 合成类二十烷酸、消退素及相关介质的途径[10,81]

Fig. 2 Pathway of eicosanoids, resolvins and related mediators synthesized by EPA and DHA [10,81]

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

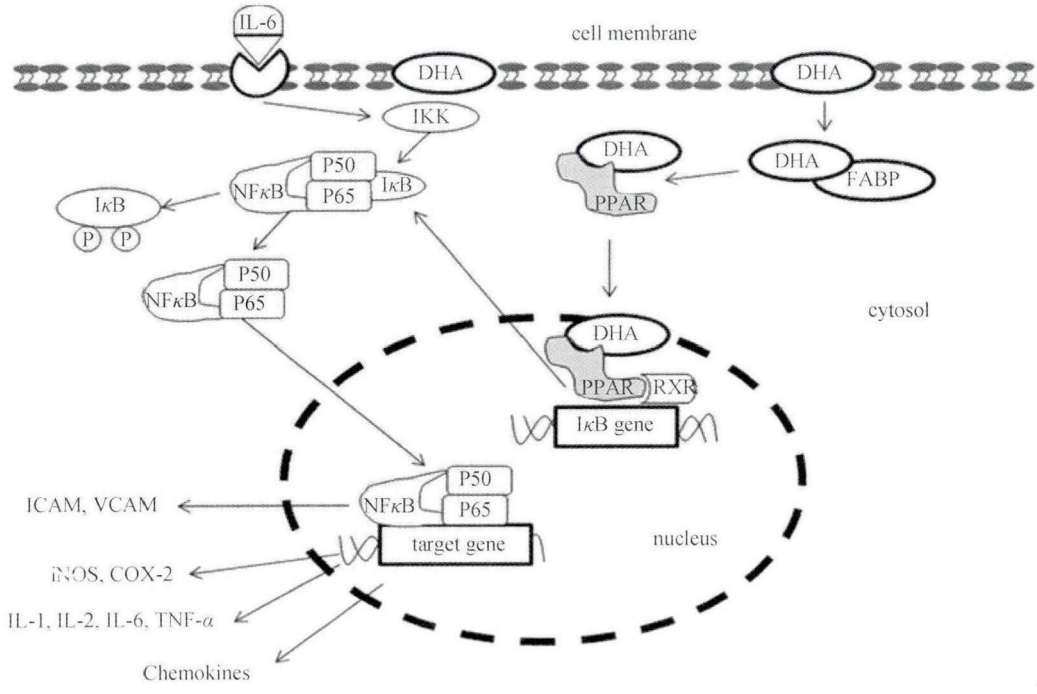

图 3　DHA 通过 PPAR 抑制 NFκB 介导信号传导的途径[67-69]

Fig. 3　DHA suppresses signaling pathway of the NFκB via PPAR activation [67-69]

EPA 和 DHA 的抗炎作用还可能与 GPR120 受体介导的信号传递有关。GPR120 是一种 G 蛋白偶联受体, 在脂肪细胞和巨噬细胞中高度表达, 受体被激活后可以激发细胞内信号通路, 维持细胞质中的 IκB 水平, 降低 TNF-α 和 IL-6 的合成。GPR120 在细胞膜上可以绑定特定的 LC-PUFAs, 其与 EPA 和 DHA 结合后可以加强其介导的信号传导。当炎性细胞上的 GPR120 受体被敲除后, DHA 抑制内毒素诱导的细胞炎症反应的作用将会消失[82]。

5.4　DHA/EPA 来源的抗炎新物质

近年来, 随着对 DHA 和 EPA 抗炎作用的深入研究, 研究者们发现了一些新型的抗炎物质。研究发现, 由 DHA 和 EPA 衍生出的消退素和保护素具有强烈的消炎作用。消退素的种类很多, 根据衍生底物的不同分为 E 类消退素(resolvin E, RvE)和 D 类消退素(resolvin D, RvD)[9]。图 2 显示了由 EPA 和 DHA 合成消退素的途径。RvE 是以 EPA 为底物在 LOX 和乙酰化的 COX 的催化下衍生而来。RvE 的合成需要阿司匹林的参与, COX-2 通过乙酰键与阿司匹林结合后失去环氧酶的作用而发挥脂氧合酶的活性, EPA 首先被阿司匹林乙酰化的 COX-2 催化生成 18R-HPEPE, 后者在 5-LOX 催化的反应中转变 RvE1 和 RvE2[83,84]。RvD 是由 DHA 衍生而来, 其合成途径分为阿司匹林依赖和非依赖方式。RvD 的阿司匹林依赖途径与 RvE 的合成类似, 经过阿司匹林乙酰化的 COX-2 和 5-LOX 催化生成有生物活性的 17R-RvD, 即 AT-RvD1-D4。RvD 的非阿司匹林依赖途径是在 15-LOX 的催化下生成 17S-羟过氧-DHA, 再经 5-LOX 催化生成 4 个含 17S 羟基的 RvD1-D4[85]。保护素 D1(protectin D1, PD1)是以 DHA 为底物先在 15-LOX 作用下生成 17S-羟过氧-DHA(17S-HP-DHA)后, 经 COX 作用转化为环氧化物中间体, 再水解得到 PD1 或神经保护素 D1(neuroprotectin D1, NPD1)[86]。

消退素的抗炎作用主要表现如下: RvE1 和 RvD1 与受体结合后都能减弱 TNF-α 介导的 NFκB 信号活化, 抑制 TNF-α、IL-1β、IL-6、IL-23、单核细胞趋化因子蛋白-1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)、INF-γ、PGI2 等炎症因子的表达和分泌, 阻止炎症的放大; 减少细胞间粘附分子的表达以阻止炎症部位白细胞的浸润; 促进炎性细胞的凋亡和凋亡细胞的清除; 减轻炎症疼痛[87,88]。消退素 RvE1 的受体有趋化样因子受体(chemokine-like factor receptor 1, CMKLR1)和 LTB4 受体, 它们都是 G 蛋白偶联受体[89], RvE1 与 CMKLR1 有较强的亲和力, 结合后启动磷脂酰肌醇-3 激酶和 MAPK 家族中的细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)的信号传导途径, 可降低腹膜炎症、树突细胞的迁移和 IL-12 的生成[83,90,91]。RvE1 与受体 BLT1 结合后对下游信号传导的激活作用比 LTB4 弱, 因此可通过竞争性抑制 LTB4 与 BLT1 的结合而发挥抑制炎症的作用[89]。RvD1 的受体包括 LXA4 受体和 G 蛋白偶联受体 GPR32, 在人巨噬细胞中 RvD1 与

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

GPR32的亲和力很强，但具有剂量依赖性，RvD1激活ALX和GPR32后都能抑制炎症反应[92]。

6 结 论

近年来研究发现，作为人体必需脂肪酸的LC-PUFAs能影响人体的生理功能和疾病的发生。炎症反应通常伴随着疾病的发生和发展过程，LC-PUFAs的相关衍生物是调节炎症反应扩大和消退的重要炎症介质。N-6型的AA和*n*-3型的DHA/EPA在炎症中发挥不同的作用。炎性细胞内AA的水平由众多酶促反应调节，炎症发生时AA在COX和LOX的作用下合成2-PGs和4-LTs，它们是强烈的促炎介质，但研究发现，PGE2同时具有抗炎作用[10,33,34]。此外，由AA合成的LXA4也具有抗炎作用[36]。EPA的化学结构与AA相似，也是COX和LOX的底物，能与AA竞争酶的结合位点，合成促炎活性很弱的3-PGs和5-LTs[10]。EPA和DHA可以作为底物合成新型抗炎物质，其在LOX和乙酰化的COX的催化下分别合成RvE和RvD，它们都是有效的抑制炎症的调节介质[9]。

在抗炎分子机制上，DHA和EPA主要是通过PPARα-IκB-NFκB的信号通路影响炎症信号传递。EPA或DHA与PPARs结合后启动抑制蛋白IκB的基因表达，在细胞质中IκB与NFκB结合使后者处于非活性状态，从而抑制NFκB介导的促炎信号的传递[73-75]。DHA和EPA通过PPARs抑制炎症的作用机制仍然有些争议，其除了干扰其他炎症因子的转录外，还可能诱导类二十烷酸的分解[74,78]。EPA和DHA的抗炎作用也可能与GPR120受体有关[82]，具体机制还需要更深入的研究。AA、DHA和EPA的促炎和抗炎作用相互协调，以防止过度炎症反应和长期慢性低度炎症，因此维持细胞内*n*-6型AA和*n*-3型DHA/EPA合适的比例对维护身体健康、预防疾病发生具有重要意义。

参考文献

[1] Pedro JM, Rosario E, Brito M, *et al*. CardioBengo study protocol: a population based cardiovascular longitudinal study in Bengo Province, Angola [J]. BMC Public Health, 2016, 16(1): 206.

[2] Mathur N, Pedersen BK. Exercise as a mean to control low-grade systemic inflammation [J]. Mediat Inflamm, 2008: 1–6.

[3] Woods JA, Vieira VJ, Keylock KT. Exercise, inflammation, and innate immunity [J]. Immunol Allergy Clin North Am, 2009, 29(2): 381–393.

[4] Bays HE, Ballantyne CM, Braeckman RA, *et al*. Icosapent ethyl, a pure ethyl ester of eicosapentaenoic acid: effects on circulating markers of inflammation from the marine and anchorstudies [J]. Am J Cardiovasc Drugs, 2013, 13(1): 37–46.

[5] Lewis RA, Austen KF, Soberman RJ. Leukotrienes and other products of the 5-lipoxygenase pathway: biochemistry and relation to pathobiology in human diseases [J]. N Engl J Med, 1990, 323(10): 645–655.

[6] Tilley SL, Coffman TM, Koller BH. Mixed messages: modulation of inflammation and immune responses by prostaglandins and thromboxanes [J]. J Clin Invest, 2001, 108(1): 15–23.

[7] Das UN. Essential fatty acids - A review [J]. Curr Pharm Des, 2006, 7(6): 467–482.

[8] Simopoulos AP. The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids [J]. Biomed Pharmacother, 2002, 56(8): 365–379.

[9] Serhan CN, Chiang N. Endogenous pro-resolving and anti-inflammatory lipid mediators: a new pharmacologic genus [J]. Br J Pharmacol, 2008, 153: S200–S215.

[10] Calder PC. Polyunsaturated fatty acids, inflammation, and immunity [J]. Lipids, 2001, 36(9): 1007–1024.

[11] Sharma R, Zucknick M, London R, *et al*. Systemic inflammatory response predicts prognosis in patients with advanced-stage colorectal cancer [J]. Clin Colorectal Cancer, 2008, 7(5): 331–337.

[12] Robert G, Descazeaud A, Nicolaiew N, *et al*. Inflammation in benign prostatic hyperplasia: a 282 patients' immunohistochemical analysis [J]. Prostate, 2009, 69(16): 1774–1780.

[13] Yen D, Cheung J, Scheerens H, *et al*. IL-23 is essential for T cell-mediated colitis and promotes inflammation via IL-17 and IL-6 [J]. J Clin Invest, 2006, 116(5): 1310–1316.

[14] Sgambato A, Cittadini A. Inflammation and cancer: a multifaceted link [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2010, 14(4): 263–268.

[15] Sethi G, Shanmugam MK, Ramachandran L, *et al*. Multifaceted link between cancer and inflammation [J]. Biosci Rep, 2012, 32(1): 1–15.

[16] Kaźmierczak M, Ciebiada M, Pękala-Wojciechowska A, *et al*. Evaluation of markers of inflammation and oxidative stress in COPD patients with or without cardiovascular comorbidities [J]. Heart Lung Circ, 2015, 24(8): 817–823.

[17] de Torres JP, Cordoba-Lanus E, Lopez-Aguilar C, *et al*. C-reactive protein levels and clinically important predictive outcomes in stable COPD patients [J]. Eur Respir J, 2006, 27(5): 902–907.

[18] Bondia-Pons I, Ryan L, Martinez JA. Oxidative stress and inflammation interactions in human obesity [J]. J Physiol Biochem, 2012, 68(4): 701–711.

[19] Rieusset J, Bouzakri K, Chevillotte E, *et al*. Suppressor of cytokine signaling 3 expression and insulin resistance in skeletal muscle of obese and type 2 diabetic patients [J]. Diabetes, 2004, 53(9): 2232–2241.

[20] Weiner SD, Ahmed HN, Jin Z, *et al*. Systemic inflammation and brachial artery endothelial function in the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA) [J]. Heart, 2014, 100(11): 862–866.

[21] Pietri P, Vyssoulis G, Vlachopoulos C, *et al*. Relationship between low-grade inflammation and arterial stiffness in patients with essential hypertension [J]. J Hypertens, 2006, 24(11): 2231–2238.

[22] Shen J, Shang Q, Tam LS. Targeting inflammation in the prevention of cardiovascular disease in patients with inflammatory arthritis [J]. Transl Res, 2016, 167(1): 138–151.

[23] Kitas GD, Gabriel SE. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: state of the art and future perspectives [J]. Ann Rheum Dis, 2011, 70(1): 8–14.

[24] Avina-Zubieta JA, Thomas J, Sadatsafavi M, *et al*. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

meta-analysis of observational studies [J]. Ann Rheum Dis, 2012, 71(9): 1524–1529.

[25] Calder PC. The relationship between the fatty acid composition of immune cells and their function [J]. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids, 2008, 79(3–5): 101–108.

[26] Six DA, Dennis EA. The expanding superfamily of phospholipase A(2) enzymes: classification and characterization [J]. Biochim Biophys Acta, 2000, 1488(1–2): 1–19.

[27] Evans JH, Spencer DM, Zweifach A, *et al*. Intracellular calcium signals regulating cytosolic phospholipase A(2) translocation to internal membranes [J]. J Biol Chem, 2001, 276(32): 30150–30160.

[28] Funk CD. Prostaglandins and leukotrienes: advances in eicosanoid biology [J]. Science, 2001, 294(5548): 1871–1875.

[29] Calder PC. N-3 polyunsaturated fatty acids and inflammation: from molecular biology to the clinic [J]. Lipids, 2003, 38(4): 343–352.

[30] 黄凯, 蒋世云, 陈柳军. 5-脂氧合酶及其抑制剂[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2014, 12: 1190–1196.
Huang K, Jiang SY, Chen LJ. 5-Lipoxygenase and its Inhibitors [J]. J Biochem Mol Biol, 2014, 12: 1190–1196.

[31] Ding XZ, Hennig R, Adrian TE. Lipoxygenase and cyclooxygenase metabolism: new insights in treatment and chemoprevention of pancreatic cancer [J]. Mol Cancer, 2003, 2: 10.

[32] Kuhn H, Thiele BJ. The diversity of the lipoxygenase family - many sequence data but little information on biological significance [J]. Febs Lett, 1999, 449(1): 7–11.

[33] Miles EA, Allen E, Calder PC. In vitro effects of eicosanoids derived from different 20-carbon fatty acids on production of monocyte-derived cytokines in human whole blood cultures [J]. Cytokine, 2002, 20(5): 215–223.

[34] Levy BD, Clish CB, Schmidt B, *et al*. Lipid mediator class switching during acute inflammation: signals in resolution [J]. Nat Immunol, 2001, 2(7): 612–619.

[35] Vachier I, Chanez P, Bonnans C, *et al*. Endogenous anti-inflammatory mediators from arachidonate in human neutrophils [J]. Biochem Bioph Res Co, 2002, 290(1): 219–224.

[36] Gewirtz AT, Collier-Hyams LS, Young AN, *et al*. Lipoxin A(4) analogs attenuate induction of intestinal epithelial proinflammatory gene expression and reduce the severity of dextran sodium sulfate-induced colitis [J]. J Immunol, 2002, 168(10): 5260–5267.

[37] Chan MM-Y, Moore AR. Resolution of inflammation in murine autoimmune arthritis is disrupted by cyclooxygenase-2 inhibition and restored by prostaglandin E-2-mediated lipoxin A(4) production [J]. J Immunol, 2010, 184(11): 6418–6426.

[38] Chinthamani S, Odusanwo O, Mondal N, *et al*. Lipoxin A(4) inhibits immune cell binding to salivary epithelium and vascular endothelium [J]. Am J Physiol-Cell Physiol, 2012, 302(7): C968–C978.

[39] 张力. 促炎症消退介质脂氧素与炎症性疾病[J]. 生命的化学, 2008, (06): 752–754.
Zhang L. Inflammation subsided mediator- lipoxins and inflammatory diseases [J]. Chem Life, 2008, (06): 752–754.

[40] Healy DA, Wallace FA, Miles EA, *et al*. Effect of low-to-moderate amounts of dietary fish oil on neutrophil lipid composition and function [J]. Lipids, 2000, 35(7): 763–768.

[41] Sperling RI, Benincaso AI, Knoell CT, *et al*. Dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids inhibit phosphoinositide formation and chemotaxis in neutrophils [J]. J Clin Invest, 1993, 91(2): 651–660.

[42] Yaqoob P, Pala HS, Cortina-Borja M, *et al*. Encapsulated fish oil enriched in alpha-tocopherol alters plasma phospholipid and mononuclear cell fatty acid compositions but not mononuclear cell functions [J]. Eur J Clin Invest, 2000, 30(3): 260–274.

[43] Gorjão R, Azevedo-Martins AK, Rodrigues HG, *et al*. Comparative effects of DHA and EPA on cell function [J]. PharmacolTherapeut, 2009, 122(1): 56–64.

[44] Verlengia R, Gorjao R, Kanunfre CC, *et al*. Effects of EPA and DHA on proliferation, cytokine production, and gene expression in Raji cells [J]. Lipids, 2004, 39(9): 857–864.

[45] Verlengia R, Gorjao R, Kanunfre CC, *et al*. Comparative effects of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on proliferation, cytokine production, and pleiotropic gene expression in Jurkat cells [J]. J Nutr Biochem, 2004, 15(11): 657–665.

[46] Chu AJ, Walton MA, Prasad JK, *et al*. Blockade by polyunsaturated n-3 fatty acids of endotoxin-induced monocytic tissue factor activation is mediated by the depressed receptor expression in THP-1 cells [J]. J Surg Res, 1999, 87(2): 217–224.

[47] Decaterina R, Cybulsky MI, Clinton SK, *et al*. The omega-3 fatty acid docosahexaenoate reduces cytokine-induced expression of proatherogenic and proinflammatory proteins in human endothelial cells [J]. Arterioscler Thromb, 1994, 14(11): 1829–1836.

[48] DeCaterina R, Libby P. Control of endothelial leukocyte adhesion molecules by fatty acids [J]. Lipids, 1996, 31: S57–S63.

[49] Caughey GE, Mantzioris E, Gibson RA, *et al*. The effect on human tumor necrosis factor alpha and interleukin 1 beta production of diets enriched in n-3 fatty acids from vegetable oil or fish oil [J]. Am J Clin Nutr, 1996, 63(1): 116–122.

[50] Trebble TM, Wootton SA, Miles EA, *et al*. Prostaglandin E-2 production and T cell function after fish-oil supplementation: response to antioxidant cosupplementation [J]. Am J Clin Nutr, 2003, 78(3): 376–382.

[51] Miles EA, Wallace FA, Calder PC. Dietary fish oil reduces intercellular adhesion molecule 1 and scavenger receptor expression on murine macrophages [J]. Atherosclerosis, 2000, 152(1): 43–50.

[52] Miles EA, Thies F, Wallace FA, *et al*. Influence of age and dietary fish oil on plasma soluble adhesion molecule concentrations [J]. Clin Sci, 2001, 100(1): 91–100.

[53] Yaqoob P, Calder P. Effects of dietary lipid manipulation upon inflammatory mediator production by murine macrophages [J]. Cell Immunol, 1995, 163(1): 120–128.

[54] Renier G, Skamene E, Desanctis J, *et al*. Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids prevent the development of atherosclerotic lesions in mice-modulation of macrophage secretory activities [J]. Arterioscler Thromb, 1993, 13(10): 1515–1524.

[55] Oliver E, McGillicuddy F, Phillips C, *et al*. The role of inflammation and macrophage accumulation in the development of obesity-induced type 2

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

diabetes mellitus and the possible therapeutic effects of long-chain n-3 PUFA [J]. P Nutr Soc, 2010, 69(2): 232–243.

[56] Sierra S, Lara-Villoslada F, Comalada M, *et al*. Dietary fish oil n-3 fatty acids increase regulatory cytokine production and exert anti-inflammatory effects in two murine models of inflammation [J]. Lipids, 2006, 41(12): 1115–1125.

[57] Ambrozova G, Pekarova M, Lojek A. Effect of polyunsaturated fatty acids on the reactive oxygen and nitrogen species production by raw 264.7 macrophages [J]. Eur J Nutr, 2010, 49(3): 133–139.

[58] Manea A. NADPH oxidase-derived reactive oxygen species: involvement in vascular physiology and pathology [J]. Cell Tissue Res, 2010, 342(3): 325–339.

[59] Curtis CL, Hughes CE, Flannery CR, *et al*. N-3 fatty acids specifically modulate catabolic factors involved in articular cartilage degradation [J]. J Biol Chem, 2000, 275(2): 721–724.

[60] Curtis CL, Rees SG, Little CB, *et al*. Pathologic indicators of degradation and inflammation in human osteoarthritic cartilage are abrogated by exposure to n-3 fatty acids [J]. Arthritis Rheum, 2002, 46(6): 1544–1553.

[61] Chandrasekar B, Troyer DA, Venkatraman JT, *et al*. Dietary omega-3 lipids delay the onset and progression of autoimmune lupus nephritis by inhibiting transforming growth factor beta mRNA and protein expression [J]. J Autoimmun, 1995, 8(3): 381–393.

[62] Robinson DR, Urakaze M, Huang RY, *et al*. Dietary marine lipids suppress continuous expression of interleukin-1 beta gene transcription [J]. Lipids, 1996, 31: S23–S31.

[63] Schmitz G, Ecker J. The opposing effects of n-3 and n-6 fatty acids [J]. Prog Lipid Res, 2008, 47(2): 147–155.

[64] Lee TH, Menciahuerta JM, Shih C, *et al*. Characterization and biologic properties of 5,12-dihydroxy derivatives of eicosapentaenoic acid, including leukotriene B5 and the double lipoxygenase product [J]. J Biol Chem, 1984, 259(4): 2383–2389.

[65] Calder PC. Polyunsaturated fatty acids and inflammation [J]. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids, 2006, 75(3): 197–202.

[66] Bagga D, Wang L, Farias-Eisner R, *et al*. Differential effects of prostaglandin derived from omega-6 and omega-3 polyunsaturated fatty acids on COX-2 expression and IL-6 secretion [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2003, 100(4): 1751–1756.

[67] Christman JW, Lancaster LH, Blackwell TS. Nuclear factor kappa B: a pivotal role in the systemic inflammatory response syndrome and new target for therapy [J]. Intens Care Med, 1998, 24(11): 1131–1138.

[68] Chen F, Castranova V, Shi XL, *et al*. New insights into the role of nuclear factor-kappa B, a ubiquitous transcription factor in the initiation of diseases [J]. Clin Chem, 1999, 45(1): 7–17.

[69] Ghosh S, May MJ, Kopp EB. NF-kappa B and rel proteins: Evolutionarily conserved mediators of immune responses [J]. Annu Rev Immunol, 1998, 16: 225–260.

[70] Karin M, Delhase M. The I kappa B kinase (IKK) and NF-kappa B: key elements of proinflammatory signalling [J]. Semin Immunol, 2000, 12(1): 85–98.

[71] Moraes LA, Piqueras L, Bishop-Bailey D. Peroxisome proliferator-activated receptors and inflammation [J]. Pharmacol Therapeut, 2006, 110(3): 371–385.

[72] Murata M, Kaji H, Takahashi Y, *et al*. Stimulation by eicosapentaenoic acids of leptin mRNA expression and its secretion in mouse 3T3-L1 adipocytes in vitro [J]. Biochem Bioph Res Co, 2000, 270(2): 343–348.

[73] Zuniga J, Cancino M, Medina F, *et al*. N-3 PUFA supplementation triggers PPAR-alpha activation and PPAR-alpha/NF-kappa B interaction: anti-inflammatory implications in liver ischemia-reperfusion Injury [J]. Plos One, 2011, 6(12): e28502.

[74] Delerive P, Fruchart JC, Staels B. Peroxisome proliferator-activated receptors in inflammation control [J]. J Endocrinol, 2001, 169(3): 453–459.

[75] Kostadinova R, Wahli W, Michalik L. PPARs in diseases: control mechanisms of inflammation [J]. Curr Med Chem, 2005, 12(25): 2995–3009.

[76] Lim SN, Huang WL, Hall JCE, *et al*. The acute administration of eicosapentaenoic acid is neuroprotective after spinal cord compression injury in rats [J]. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids, 2010, 83(4–6): 193–201.

[77] Devchand PR, Keller H, Peters JM, *et al*. The PPARalpha-leukotriene B4 pathway to inflammation control [J]. Nature, 1996, 384(6604): 39.

[78] Chinetti G, Fruchart JC, Staels B. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): nuclear receptors at the crossroads between lipid metabolism and inflammation [J]. Inflamm Res, 2000, 49(10): 497–505.

[79] Lo CJ, Chiu KC, Fu MJ, *et al*. Fish oil modulates macrophage P44/P42 mitogen-activated protein kinase activity induced by lipopolysaccharide [J]. J Parenter Enteral Nutr, 2000, 24(3): 159–163.

[80] Moens U, Kostenko S, Sveinbjornsson B. The role of mitogen-activated protein kinase-activated protein kinases (MAPKAPKs) in inflammation [J]. Genes, 2013, 4(2): 101–133.

[81] Brinkmann MM, Glenn M, Rainbow L, *et al*. Activation of mitogen-activated protein kinase and NF-κB pathways by a Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus K15 membrane protein [J]. J Virol, 2003, 77(17): 9346–9358.

[82] Oh DY, Talukdar S, Bae EJ, *et al*. GPR120 is an omega-3 fatty acid receptor mediating potent anti-inflammatory and insulin-sensitizing effects [J]. Cell, 2010, 142(5): 687–698.

[83] Arita M, Bianchini F, Aliberti J, *et al*. Stereochemical assignment, antiinflammatory properties, and receptor for the omega-3 lipid mediator resolvin E1 [J]. J Exp Med, 2005, 201(5): 713–722.

[84] 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 [J]. Chem Biol, 2006, 13(11): 1193–1202.

[85] Hong S, Gronert K, Devchand PR, *et al*. Novel docosatrienes and 17S-resolvins generated from docosahexaenoic acid in murine brain, human blood, and glial cells - autacoids in anti-inflammation [J]. J Biol Chem, 2003, 278(17): 14677–14687.

[86] 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]. J Immunol, 2006, 176(3): 1848–1859.

[87] 赵宇亮, 张凌, 杨济桥, 等. 新型抗炎介质消退素的生物效应及机制[J].

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

华西医学, 2014, 29(1): 164–167.

Zhao YL, Zhang L, Yang JQ, *et al*. Biological effects and mechanism of new anti-inflammatory mediator resolvins [J]. West China Med J, 2014, 29(1): 164–167.

[88] Kohli P, Levy BD. Resolvins and protectins: mediating solutions to inflammation [J]. Brit J Pharmacol, 2009, 158(4): 960–971.

[89] Arita M, Ohira T, Sun YP, Elangovan S, *et al*. Resolvin E1 selectively interacts with leukotriene B-4 receptor BLT1 and ChemR23 to regulate inflammation [J]. J Immunol, 2007, 178(6): 3912–3917.

[90] Samson M, Edinger AL, Stordeur P, *et al*. ChemR23, a putative chemoattractant receptor, is expressed in monocyte-derived dendritic cells and macrophages and is a coreceptor for SIV and some primary HIV-1 strains [J]. Eur J Immunol, 1998, 28(5): 1689–1700.

[91] Cash JL, Hart R, Russ A, *et al*. Synthetic chemerin-derived peptides suppress inflammation through ChemR23 [J]. J Exp Med, 2008, 205(4): 767–775.

[92] Norling LV, Dalli J, Flower RJ, *et al*. Resolvin D1 limits polymorphonuclear leukocyte recruitment to inflammatory loci receptor-dependent actions [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2012, 32(8): 1970–1978.

(责任编辑: 姚菲)

作者简介

柳泽深, 博士, 主要研究方向为食品生物技术。

E-mail: liuzeshen001@163.com

姜　悦, 教授, 主要研究方向为食品生物技术。

E-mail: bjrk@gdrunke.com

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net