

文章编号: 1001-6325(2021)07-1052-04

## 脂肪组织炎性反应的研究进展

舒 凤, 王梦伊, 张世武, 李倩竹, 张伟华\*

(哈尔滨医科大学 病理生理学教研室, 黑龙江 哈尔滨 150080)

**摘要:** 本文探讨了与脂肪组织炎性反应相关的脂质介质, 促炎介质; 环氧合酶衍生的二十烷类化合物(如前列腺素); 促炎性反应消退介质: 由 $\omega$ -6-多不饱和脂肪酸产生的脂氧素, 以及由 $\omega$ -3-多不饱和脂肪酸产生的消退素等。炎性反应的治疗不应局限于急性级联拮抗剂或抑制剂的使用, 而应扩大到考虑炎性反应消退阶段诱导剂或激动剂的巨大治疗潜力。

**关键词:** 肥胖; 脂肪组织; 急性炎性反应; 消退

中图分类号: R363.1 文献标志码: A

## Research progress of inflammatory response of adipose tissue

SHU Feng, WANG Meng-yi, ZHANG Shi-wu, LI Qian-zhu, ZHANG Wei-hua\*

(Department of Pathophysiology, Harbin Medical University, Harbin 150080, China)

**Abstract:** This review reported lipid mediators associated with inflammatory responses in adipose tissue, pro-inflammatory mediators; eicosane compounds derived from cyclooxygenase (e.g. prostaglandins); Pro-resolving mediators; lipoxins produced by omega-6 polyunsaturated fatty acids, and resolvins produced by omega-3 polyunsaturated fatty acids. The treatment of inflammatory responses should not be limited to the use of acute cascade antagonists or inhibitors, but should be expanded to take into account the great therapeutic potential of inducers or agonists in the inflammatory resolution phase.

**Key words:** obesity; adipose tissue; acute inflammatory response; resolution

哺乳动物中存在两种类型的脂肪组织: 白色和棕色。白色脂肪组织是与人体生理和疾病相关的组织, 其主要功能包括脂肪形式的能量存储和热绝缘中的机械作用。此外, 白色脂肪组织还是主要的分泌器官, 它通过分泌脂肪因子和具有生物活性的脂质介质来调节全身的稳态。

肥胖 (obesity) 是一种常见的代谢性疾病<sup>[1]</sup>, 其特征是白色脂肪组织的过度积累。肥胖程度与肥胖相关的疾病之间存在很强的正相关关系。人类肥胖是心肌梗死、卒中、2型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus,

T2DM) 和某些癌的独立危险因素。

脂肪组织的炎性反应在许多肥胖相关并发症的发病机制中起中心作用, 如胰岛素抵抗、2型糖尿病等。肥胖环境中的脂肪细胞以肥大和缺氧为特征, 是炎性反应的重要来源。这种炎性反应是由大量细胞因子和趋化因子的产生所介导的, 包括 TNF- $\alpha$ 、IL-6、单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1) 和 RANTES。脂肪细胞组成性和调节性释放免疫介质的能力表明, 脂肪细胞的生物学与免疫细胞 (如巨噬细胞) 之间存在因果联系。此外, 炎性脂肪细胞和脂肪组织免

收稿日期: 2020-07-06 修回日期: 2020-10-10

基金项目: 国家自然科学基金 (81970317, 81970411)

\* 通信作者 (corresponding author): zhangwh116@126.com

疫细胞的协同作用参与了肥胖诱导的胰岛素抵抗的发生。

## 1 脂肪组织与急性炎性反应的促炎脂质介质

生物活性脂质介质,二十烷基类(20种脂质介质)参与病理生理过程,包括与宿主防御和炎性反应相关的过程。花生四烯酸是生物合成二十碳烯酸的常见内源前体,其被环氧合酶、脂氧合酶或表氧化酶以细胞特异性的方式迅速转化为各种有效的脂质介质,分别产生前列腺素、白三烯和内过氧化物。

### 1.1 前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2)<sup>[2-4]</sup>

PGE2是体内产生的含量丰富的前列腺素之一,具有多种生物活性。PGE2与不同的EP(E-prostanoid)受体(EP1-EP4)结合,可调节巨噬细胞、树突状细胞(dendritic cell, DC)、T、B淋巴细胞等多种细胞的功能,具有促炎和抗感染作用。PGE2及其受体在调节炎性反应中的双重作用已经在几种疾病中观察到。在动脉粥样硬化的早期阶段巨噬细胞EP4通过调节炎性细胞因子的产生发挥促炎作用,相反,骨髓来源细胞中EP4的缺失增强局部炎性反应,并改变病变成分,但不改变已建立的动脉粥样硬化的斑块大小或形态。在神经炎性反应过程中,脂多糖诱导的PGE2合成对神经元产生有害影响,导致损伤或增强疼痛传递,但PGE2也通过小胶质细胞EP2和EP4受体介导抗感染和神经保护作用。

### 1.2 前列环素 (prostaglandin I2, PGI2)

PGI2是调节心血管内稳态的重要的前列腺素之一,血管细胞是PGI2的主要来源。PGI2是一种有效的血管扩张剂,也是血小板聚集、白细胞黏附和血管平滑肌细胞增殖的抑制剂。PGI2也具有抗分裂作用,并抑制血管平滑肌细胞中DNA的合成。PGI2通过特定的IP受体介导上述作用。

除了对心血管的影响外,PGI2也是急性炎性反应引起的水肿和疼痛的重要介质。PGI2在组织损伤或炎性反应后迅速产生,并在炎性反应环境中浓度较高。IP受体拮抗剂在几种模型上被证明可以减少疼痛反应,包括醋酸诱导的腹部收缩,卡拉胶(carrageenan)引起的机械性痛敏,以及与骨关节炎和炎性关节炎模型相关的疼痛。与IP受体激活在非过敏性急性炎性反应中的促炎作用不同,有研究

表明IP受体信号传导抑制Th2介导的过敏性炎性反应。在卵蛋白诱导的哮喘中,IP受体缺失导致抗原诱导的白细胞在支气管肺泡灌洗液中聚集增加,并导致细支气管和血管周围炎性浸润,这表明IP受体在Th2介导的炎性反应中起免疫抑制作用。

### 1.3 前列腺素 D2 (prostaglandin D2, PGD2)

PGD2主要是由活化的肥大细胞产生的前列腺素,启动免疫球蛋白E介导的I型急性变态反应。PGD2的促炎作用由DP1和DP2受体介导。DP1受体在支气管上皮细胞上表达,介导趋化因子和细胞因子的产生,从而募集炎性淋巴细胞和嗜酸粒细胞,导致哮喘患者的气道炎性反应和高反应性。DP2受体通过介导炎性反应细胞转运和调节效应器功能,在致病反应中起重要作用。

与PGD2在过敏性炎性反应中的促炎作用不同,PGD2在其他情况下可能起到抑制炎性反应的作用。DP1受体的PGD2激活抑制卵蛋白攻击后树突细胞从肺到淋巴结的迁移,导致抗原特异性T细胞的增殖和细胞因子的产生减少。DP1受体活化还能减少小鼠过敏性炎性反应中的嗜酸粒细胞增多,并介导PGD2抑制抗原呈递的朗格汉斯细胞的功能。

### 1.4 前列腺素 F2 $\alpha$ (prostaglandin F2 $\alpha$ , PGF2 $\alpha$ )

PGF2 $\alpha$ 主要源自女性生殖系统中的COX-1,其通过与Gq蛋白偶联的FP受体作用于细胞内,提高细胞内游离钙浓度,在排卵,黄体溶解,子宫平滑肌收缩和分娩开始中起重要作用。有研究表明,PGF2 $\alpha$ 在肾功能,动脉收缩,心肌功能障碍,脑损伤和疼痛中也起着重要作用。据报道,患有类风湿性关节炎,银屑病关节炎,反应性关节炎和骨关节炎的患者PGF2 $\alpha$ 的生物合成水平升高。

### 1.5 血栓素 (thromboxane)

血栓素A2(thromboxane A2, TXA2)主要来自血小板COX-1,是一种半衰期不稳定的花生四烯酸代谢产物,并被非酶降解为生物学上无活性的TXB2。TXA2活性主要是通过TP受体(TP $\alpha$ , TP $\beta$ )介导的,TP受体激活介导几种生理和病理生理反应,包括血小板黏附和聚集,平滑肌收缩和增殖以及内皮炎性反应的激活。在败血性休克模型中,TP受体缺失或TP受体拮抗作用可抵抗各种脂多糖诱导的反应,如诱导型一氧化氮合酶表达的增加,急性肾衰竭和炎性心动过速,提示TXA2作为促炎性介质的潜在作用。

## 2 脂肪组织与炎症反应消退的脂质介质

炎症反应的消退是由介质(如前列腺素)中的活性类切换到免疫解除剂的产生而启动的。在急性炎症反应的消退阶段生物合成内源性脂质介质,包括消退素、保护素、脂氧素和 maresins,这些脂质介质通过组织水平上的多因素机制刺激和加速炎症反应消退。

### 2.1 脂氧素(lipoxins, LXs)<sup>[5-6]</sup>

脂氧素是从花生四烯酸生成的类花生酸,包括脂氧素 A4 和脂氧素 B4,具有强大的抗感染和消退作用。脂氧素 A4 抑制中性粒细胞和嗜酸粒细胞的趋化,阻断选择素和整合素介导的中性粒细胞与内皮单层的黏附和迁移,阻止中性粒细胞在毛细血管后小静脉的迁移和进入炎症反应组织。脂氧素 A4 通过刺激单核细胞黏附血管内皮细胞和趋化作用来促进单核细胞的活性,并促进巨噬细胞对凋亡细胞的吞噬清除。

### 2.2 环戊烯酮前列腺素(cyclopentenone PGs, CyPGs)

CyPGs 是前列腺素的非酶脱水产物,包括 J2 系列的前列腺素:PGJ2, 12-PGJ2 和 15d-PGJ2。CyPGs 具有广泛的生物学效应,包括强大的免疫调节和抗感染特性。在粒细胞中,PGJ2 和 15d-PGJ2 通过抑制 I $\kappa$ B $\alpha$  降解诱导半胱天冬酶(caspase)依赖性凋亡,而在嗜碱白血病细胞和成肌纤维细胞中,PGJ2 诱导的凋亡主要由 caspase-3 和-9 的激活介导。在巨噬细胞中,15d-PGJ2 也可能通过激活蛋白激酶 C $\delta$  诱导的 MAPK 和 NF- $\kappa$ B 不平衡的机制发挥其凋亡作用。

### 2.3 消退素(resolvins)<sup>[7-11]</sup>

消退素是炎症反应消退阶段由内源性诱导的脂质介质,具有两大系列:E 系列,来源于二十碳五烯酸,包括消退素 E1 和 E2;D 系列,来源于二十二碳六烯酸。消退素和特定受体之间的相互作用调节先天免疫细胞的命运,并反向调节活跃的炎症反应。消退素的选择性靶点是 G 蛋白偶联受体,趋化素样受体 1(chemR23)是一种 G 蛋白偶联受体,在单核细胞和树突状细胞上表达。BLT1 是一种白三烯受体,是中性粒细胞上的消退素 E1 受体,当与受体选择性结合时,消退素 E1 减弱 NF- $\kappa$ B 信号和促炎细胞因子的产生。D 系列消退素靶向 G 蛋白偶联受体 32 和脂氧素 A4 受体/甲酰胺受体 2 受体。消退

素诱导炎症反应消退的标志性功能,包括防止中性粒细胞穿透,吞噬凋亡的中性粒细胞以清除病变,以及促进病变内的炎症反应清除以促进组织再生。

### 2.4 保护素(protectins)<sup>[12-16]</sup>

保护素是通过脂氧合酶介导的生物途径合成的,包括保护素 D1 或神经保护素。保护素 D1 是由具有 T-Helper 2 表型的人外周血淋巴细胞产生的,具有广泛的生物效应,包括减少肿瘤坏死因子  $\alpha$  和干扰素  $\gamma$  的分泌,阻止 T 细胞的迁移,促进 T 细胞的凋亡;减少中性粒细胞通过内皮细胞的迁移,并增强了人类巨噬细胞对凋亡的中性粒细胞的清除。

### 2.5 Maresins<sup>[17-21]</sup>

Maresins 是由巨噬细胞产生的抗炎介质,包括 maresin-1, maresin-2, MCTR (maresin conjugates in tissue regeneration)。有研究表明,maresins 通过限制中性粒细胞浸润、增强巨噬细胞吞噬功能、减少促炎因子的产生、抑制 NF- $\kappa$ B 活化、刺激组织再生和控制疼痛来保护机体。

## 3 问题与展望

肥胖相关代谢紊乱的流行,如 2 型糖尿病、心血管疾病等,与脂肪组织出现慢性“低度”炎症反应状态密切相关。许多研究表明,在体质量增加期间脂肪组织膨胀过程中脂肪细胞大小的变化与脂肪组织内分泌功能向炎症反应表型的转换以及脂肪组织中炎性细胞(主要是巨噬细胞)的募集有关。因此,针对脂肪组织的炎症反应将是预防与肥胖相关的全身性并发症的有效策略。

一是识别引发和持续炎症反应的因素,开发抗感染药物来减轻由持续或调节失调的炎症反应驱动的疾病。已发现许多因素导致肥胖的脂肪组织中发生不受控制的炎症反应,比如源自环氧合酶途径的促炎性类花生酸(即前列腺素),因此这些脂质介质有可能成为治疗肥胖性胰岛素抵抗及其相关疾病的潜在靶点。

二是增强宿主的天然防御能力,促进抗炎和促消退介质的形成。这样的治疗方法可能是基于使用富含  $\omega$ -3 多不饱和脂肪酸的膳食补充剂,这些补充剂可以促进内源性抗炎信号的形成,如消退素和保护素,或者通过外源性给予这些生物活性脂质类化合物,并使用稳定的脂氧素类似物,可以加快肥胖脂肪组织中炎症反应的消退。

## 参考文献:

- [1] GBD 2015 Obesity Collaborators, Afshin A, Forouzanfar MH, *et al.* Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377: 13-27.
- [2] Tang EH, Cai Y, Wong CK, *et al.* Activation of prostaglandin E2-EP4 signaling reduces chemokine production in adipose tissue[J]. *J Lipid Res*, 2015, 56:358-368.
- [3] Chan PC, Hsiao FC, Chang HM, *et al.* Importance of adipocyte cyclooxygenase-2 and prostaglandin E2-prostaglandin E receptor 3 signaling in the development of obesity-induced adipose tissue inflammation and insulin resistance[J]. *FASEB J*, 2016, 30:2282-2297.
- [4] Hu X, Cifarelli V, Sun S, *et al.* Major role of adipocyte prostaglandin E2 in lipolysis-induced macrophage recruitment[J]. *J Lipid Res*, 2016, 57:663-673.
- [5] Börgeson E, McGillicuddy FC, Harford KA, *et al.* Lipoxin A4 attenuates adipose inflammation [J]. *FASEB J*, 2012, 26:4287-4294.
- [6] Börgeson E, Johnson AM, Lee YS, *et al.* Lipoxin A4 attenuates obesity-induced adipose inflammation and associated liver and kidney disease[J]. *Cell Metab*, 2015, 22: 125-137.
- [7] Arita M, Ohira T, Sun YP, *et al.* Resolvin E1 selectively interacts with leukotriene B4 receptor BLT1 and ChemR23 to regulate inflammation [J]. *J Immunol*, 2007, 178: 3912-3917.
- [8] Titos E, Rius B, González-Pérez A, *et al.* Resolvin D1 and its precursor docosahexaenoic acid promote resolution of adipose tissue inflammation by eliciting macrophage polarization toward an M2-like phenotype [J]. *J Immunol*, 2011, 187:5408-5418.
- [9] Titos E, Rius B, López-Vicario C, *et al.* Signaling and immunoresolving actions of resolvin D1 in inflamed human visceral adipose tissue [J]. *J Immunol*, 2016, 197: 3360-3370.
- [10] Chiurchiù V, Leuti A, Dalli J, *et al.* Proresolving lipid mediators resolvin D1, resolvin D2, and maresin 1 are critical in modulating T cell responses[J]. *Sci Transl Med*, 2016, 8: 353ra111. doi: 10.1126/scitranslmed.aaf7483.
- [11] Sulciner ML, Serhan CN, Gilligan MM, *et al.* Resolvins suppress tumor growth and enhance cancer therapy [J]. *J Exp Med*, 2018, 215:115-140.
- [12] 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, 176:1848-1859.
- [13] Serhan CN, Dalli J, Colas RA, *et al.* Protectins and maresins: new pro-resolving families of mediators in acute inflammation and resolution bioactive metabolome [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1851:397-413.
- [14] Aursnes M, Tungen JE, Colas RA, *et al.* Synthesis of the 16S, 17S-epoxyprotectin intermediate in the biosynthesis of protectins by human macrophages [J]. *J Nat Prod*, 2015, 78:2924-2931.
- [15] Dalli J, Colas RA, Quintana C, *et al.* Human sepsis eicosanoid and proresolving lipid mediator temporal profiles: correlations with survival and clinical outcomes [J]. *Crit Care Med*, 2017, 45:58-68.
- [16] Serhan CN. Treating inflammation and infection in the 21st century: new hints from decoding resolution mediators and mechanisms [J]. *FASEB J*, 2017, 31:1273-1288.
- [17] Serhan CN, Yang R, Martinod K, *et al.* Maresins: novel macrophage mediators with potent antiinflammatory and proresolving actions [J]. *J Exp Med*, 2009, 206:15-23.
- [18] Serhan CN, Dalli J, Karamnov S, *et al.* Macrophage pro-resolving mediator maresin 1 stimulates tissue regeneration and controls pain [J]. *FASEB J*, 2012, 26:1755-1765.
- [19] Deng B, Wang CW, Arnardottir HH, *et al.* Maresin biosynthesis and identification of maresin 2, a new anti-inflammatory and pro-resolving mediator from human macrophages [J]. *PLoS One*, 2014, 9:e102362. doi: 10.1371/journal.pone.0102362.
- [20] Dalli J, Vlasakov I, Riley IR, *et al.* Maresin conjugates in tissue regeneration biosynthesis enzymes in human macrophages [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113: 12232-12237.
- [21] Francos-Quijorna I, Santos-Nogueira E, Gronert K, *et al.* Maresin 1 promotes inflammatory resolution, neuroprotection, and functional neurological recovery after spinal cord injury [J]. *J Neurosci*, 2017, 37:11731-11743.