

吕莎, 叶子芯, 陈欢, 等. 白三烯在动脉粥样硬化形成及治疗中的作用 [J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(3): 98-104.

Lyu S, Ye ZX, Chen H, et al. Roles of leukotriene in pathogenesis and treatment of atherosclerosis [J]. Chin J Comp Med, 2022, 32(3): 98-104.

doi: 10. 3969/j.issn.1671-7856. 2022. 03. 014

白三烯在动脉粥样硬化形成及治疗中的作用

吕莎^{1,2}, 叶子芯^{1,3}, 陈欢⁴, 杨树龙^{5*}, 洪芬芳^{1*}

(1.南昌大学基础医学院病原生物学实验中心,南昌 330000;2.南昌大学第一附属医院呼吸内科,南昌 330000;
3.南昌大学第一附属医院神经内科,南昌 330000;4.桂林医学院附属医院神经内科,广西 桂林 541000;
5.南昌大学抚州医学院生理教研室,江西 抚州 344000)

【摘要】 动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是常见的心血管疾病,能引起严重的并发症,是导致病人死亡最常见的病因之一。炎症反应是动脉粥样硬化的发病机制之一,而白三烯(leukotrienes, LTs)是重要的炎症介质,在炎症信号通路中具有免疫调节和促炎作用。白三烯与动脉粥样硬化密切相关。白三烯的产生主要通过 5-脂氧合酶和环氧合酶产生。白三烯 B4(leukotrienes B4, LTB4)、半胱氨酸-白三烯(cysteinyl leukotrienes, CysLTs)等通过诱导中性粒细胞聚集,增强内皮细胞通透性,介导血管平滑肌细胞核钙信号转导,促进动脉粥样硬化的形成。一些与动脉粥样硬化有关的疾病,如阻塞性睡眠呼吸暂停的夜间间歇性低氧显著增加了白三烯 B4 的产生及 5-脂氧合酶(5-lipoxygenase, 5-LOX)的表达;糖尿病患者基质金属蛋白酶明显增加,可促进 5-脂氧合酶和白三烯 B4 表达。本文论述了白三烯及其代谢途径中相关物质、产生白三烯相关疾病与动脉粥样硬化的关系,提出了抑制白三烯受体、5-脂氧合酶途径和白三烯 A4 水解酶等新的治疗动脉粥样硬化的策略。

【关键词】 白三烯;炎症;动脉粥样硬化;5-脂氧合酶;白三烯受体拮抗剂

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2022) 03-0098-07

Roles of leukotriene in pathogenesis and treatment of atherosclerosis

LYU Sha^{1,2}, YE Zixin^{1,3}, CHEN Huan⁴, YANG Shulong^{5*}, HONG Fenfang^{1*}

(1. Pathogen Biology Experimental Center, College of Medicine, Nanchang University, Nanchang 330000, China.
2. Respiratory Medicine Department, First affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330000.
3. Neurology Department, First affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330000.
4. Neurology Department, Affiliated Hospital of Guilin Medical College, Guilin 541000. 5. Department of Physiology, Fuzhou Medical College, Nanchang University, Fuzhou 344000)

【Abstract】 Atherosclerosis (AS) is a common cardiovascular disease that can cause serious complications and is one of the most common causes of patient death. The inflammatory response is involved in the pathogenesis of atherosclerosis and leukotrienes (LTs) are important inflammatory mediators that play immunomodulatory and proinflammatory roles in the inflammatory signaling pathway. Leukotrienes are closely related to atherosclerosis. Leukotriene B4 (LTB4), cysteinyl leukotrienes, and the 5-lipoxygenase (5-LOX) pathway trigger a plaque formation disorder that promotes AS by inducing neutrophil aggregation, enhancing endothelial cell permeability, and mediating nuclear calcium signal transduction in

【基金项目】 国家自然科学基金项目(81660751,81660151,82060661);江西省自然科学基金项目(20212BAB206092)。

【作者简介】 吕莎(1994—),女,硕士研究生,研究方向:医学研究。E-mail: 527675466@qq.com

【通信作者】 洪芬芳(1974—),女,高级实验师,研究方向:炎症药理学。E-mail: hongfenfang@126.com

杨树龙(1966—),男,博士,教授,博士生导师,研究方向:炎症药理学。E-mail: shulongyang@qq.com

* 共同通信作者

vascular smooth muscle. Additionally, obstructive sleep apnea (OSA) and diabetes that produce LTs are associated with AS. Intermittent hypoxia in patients with OSA increases production of LTB₄ and expression of 5-lipoxygenase. Increased matrix metalloproteinases in diabetic patients promote expression of 5-LOX and LTB₄. This article discussed the current research on the roles of LTs and related substances in the metabolic pathway in the pathogenesis of atherosclerosis and its treatment. Thus, some new treatment strategies aimed at LTs for anti-AS effects have been proposed, which include inhibition of LT receptors, the 5-LOX pathway and LTA₄ hydrolytic enzyme.

【Keywords】 leukotrienes; inflammation; atherosclerosis; 5-lipoxygenase; leukotriene receptor antagonist

心血管疾病仍然是全世界死亡的主要原因。动脉粥样硬化性心脏病是最大的原因。动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)的机制的研究进展仍然是科学的焦点。免疫失调和炎症是导致 AS 斑块的形成及冠状动脉综合征急性进展的重要原因^[1]。白三烯(leukotrienes, LTs)是具有免疫调节和促进炎症反应的重要脂质介质,在多种慢性炎症性疾病,如哮喘、AS 等疾病中的作用起关键作用^[2]。LTs 通过介导免疫细胞的招募和激活及平滑肌细胞增值和内皮功能障碍来调节 AS 斑块炎症的免疫反应^[3]。研究白三烯与 AS 形成中的作用,对 AS 的治疗有重要作用。

1 白三烯的合成及生理作用

LTs 是花生四烯酸在白细胞中代谢产物分离得到的具有共轭三烯结构的二十碳不饱和酸。可按取代基性质分为 A、B、C、D、E、F 6 类^[4]。前体白三烯以花生四烯酸(arachidonic acid, AA)为原料,在 5-脂氧合酶激活蛋白(5-lipoxygenase-activating protein, FLAP)(一种核跨膜蛋白,能有效地将花生四烯酸转移到 5-脂氧合酶)的帮助下,经 5-脂氧合酶(5-lipoxygenase, 5-LOX)催化合成了 LTs^[2]。LTs 通过介导免疫细胞的招募和激活以及平滑肌细胞增值和内皮功能障碍来调节 AS 斑块炎症的免疫反应。LTs 的生物作用包括趋化性、内皮粘附和白细胞活化、趋化因子的产生以及微循环和呼吸道平滑肌的收缩;当 LTs 过量时,将起到致病作用^[4]。

白三烯 B₄(leukotrienes B₄, LTB₄)诱导多种促炎蛋白的过度表达,通过 LTB₄ 受体(BLT1)促进趋化和泡沫细胞形成^[5]。LTB₄ 能间接引起血管收缩,通过激活主动脉内皮细胞的白三烯受体,刺激收缩因子和一氧化氮的释放,诱导内皮依赖性血管收缩^[6],从而促进 AS。此外,LTB₄ 可增加组胺和血栓素的释放,使 BLT-1 受体表达增强,BLT-1 受体 mRNA 表达上调,从而促进 AS^[7]。LTB₄ 通过 BLT1-TAK1-P38 信号通路抑制 L 型钙通道,这可能

与 AS 等病理过程有关^[8]。

半胱氨酰白三烯(LTC₄、LTD₄ 和 LTE₄)能增强内皮细胞通透性和心肌收缩性,并参与许多其他炎症状态^[9]。半胱氨酸白三烯通过核周 CysLT-1 受体介导血管平滑肌细胞核钙信号转导和基因表达的改变。在人冠状动脉平滑肌细胞中,脂多糖显著上调 CysLT-1 受体,并显著增强 LTC₄ 诱导的细胞内钙的变化^[10]。

LTs 在许多炎症过程的信号通路中是具有免疫调节和促炎作用的重要脂质介质^[4],本文主要介绍 LTs 对 AS 进程的影响。

2 白三烯与动脉粥样硬化

2.1 5-脂氧合酶途径与动脉粥样硬化

5-LOX 是 LTs 生物合成的关键酶,含有对亲电修饰敏感的关键亲核氨基酸^[11],是一种含有非血红素结合的铁中心离子,与 FLAP 在催化配合物中生成 5-氢过氧化物-二十碳四烯酸^[12]。已有研究表明 5-LOX/LT 通路能增加白细胞趋化性、血管炎症和增强通透性来促进 AS^[13]。5-LOX 通路在 AS 和再狭窄的发病机制中起着重要作用。通过激活症状性斑块中的巨噬细胞来表达 5-LOX,导致 LTB₄ 积累,并促进基质金属蛋白酶的合成和释放,从而促进斑块破裂^[14]。

数据表明,5-LOX 途径来源的 LTs 通过激活 ERK 和 p38 MAPK 通路介导 4-羟基壬醛(4-hydroxynonanal, HNE)诱导的基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)生成,从而导致 AS 斑块不稳定^[15]。在 AS 病变的巨噬细胞中,HNE 和 5-LOX 水平过高,激活的巨噬细胞产生降解 AS 斑块成分的 MMP-9,从而促进斑块破裂。通过 LTB₄ 的产生,用 HNE 刺激 J774A.1 细胞进而激活 5-LOX。LTB₄ 和 CysLTs 增强了巨噬细胞中 MMP-9 的产生,提示 5-LOX 在 HNE 介导的 MMP-9 产生中起关键作用。在 MAPK 通路中,LTB₄ 和 CysLT 增强了 ERK 和 p38 MAPK 的磷酸化。P38 MAPK 抑

制剂和 ERK 抑制剂共同抑制了由 LT 诱导的 MMP-9 的产生^[15]。

鞘氨醇-1-磷酸(sphingosine-1-phosphate, S1P)参与重要细胞的调控过程,包括免疫细胞的运输和增殖。S1P 信号的变异与炎症、癌症进展和动脉粥样硬化有很强的关系。S1P 能诱导 S1P 受体介导体外和体内的有效抗炎作用,抑制 5-LO 活性,从而抑制 AS。在 Ca^{2+} 离子激发人中性粒细胞中, S1P 能有效抑制 LTs 的生物合成^[16]。

2.2 白三烯 B4 与动脉粥样硬化

在培养的单核细胞中, LTB4 通过 BLT1 和 BLT2 诱导有丝分裂原激活蛋白激酶(MAPKs、ERK1/2 和 JNK1/2)和 PI3K/AKT 的快速磷酸化以及在 MAPK 和活性氧依赖机制中增加核因子 κB (NF- κB) DNA 结合活性^[17]。NF- κB 的激活可使 LTB4 诱导人单核细胞产生单核细胞趋化蛋白(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1), 增强 MCP-1 的表达^[18]。MCP-1 激活嗜碱细胞, 在嗜碱性粒细胞和单核细胞中引起细胞溶质游离钙水平升高, 在低浓度下触发嗜碱性粒细胞脱粒, 释放组胺^[19], 从而促进 AS。LTB4 通过 NF- κB 机制中 BLT1 和 BLT2, 诱导白细胞介素-6、单核细胞趋化蛋白-1 和肿瘤坏死因子 α mRNA 的过度表达, 从而促进炎症环境^[17]。白三烯 B4 还通过 NF- κB 依赖的 BLT1 受体在动脉粥样硬化和内膜增生的血管平滑肌细胞上进行信号传导^[20], 诱导其趋化和增殖。在血管损伤反应中抑制 LTB4/BLT1 信号, 可减少内膜增生, 提示 LTB4/BLT1 信号通路可能是治疗 AS 的靶点^[20]。LTB4 通过趋化单核细胞以及通过增强 CD36 的表达和脂肪酸的积累将单核细胞转化为泡沫细胞, 来促进 AS^[21]。

2.3 半胱氨酸-白三烯(cysteinyl leukotrienes, CysLTs) (LTC4、LTD4 和 LTE4) 与动脉粥样硬化

CysLTs 是由活化的白细胞或跨细胞代谢产生的, 在炎症或 AS 过程中可能在不同程度上作用于血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMC)。在培养大鼠的 VSMC 中 LTC4 和 LTD4 对 VSMC 增殖有调节作用。VSMC 增殖的增加与 LTD4 刺激所伴随的 IL-1 的自分泌有关。这些结果可能为 AS 形成过程中炎症参与的机制提供了新的线索, 提示 CysLTs 的控制可能在涉及 IL-1 的炎症过程中起重要作用^[22]。LTC4 或 LTD4 刺激的内皮细胞合成和保留的血小板活化因子可能诱导以前未受

刺激的 PMNs 粘附。这一过程可能与炎症、血栓形成和血管损伤的机制有关, 包括 AS^[23]。半胱氨酸白三烯受体(CysLT-1 和 CysLT-2)识别 LTC4、LTD4、LTE4 和 LTF4^[24]。CysLTs 诱导早期生长反应基因 1、2、3 和环氧化酶-2 的 mRNA 和蛋白表达, 从而刺激内皮细胞。这种反应由 CysLTR2 与 G(Q/11) 的偶联, 磷脂酶-C 和肌醇-1,4,5-三磷酸的激活所调解, 通过 IFN- γ 刺激可诱导 CysLTR2 的表达, 增强 CysLTs 诱导的炎症反应^[25]。CysLTs 信号转导可通过 cysLT-1 受体和 IL-4 协同作用促进人单核细胞 CCL 2 的产生而参与炎症反应^[26]。LTD4 诱导大鼠血管平滑肌细胞 IL-1 β 表达和释放^[27-28]。IL-1 β 等炎性细胞因子的过量产生可引起 AS^[29]。

2.4 其他影响 LTs 的因素与 AS

2.4.1 氧化心磷脂(oxidized cardiolipin)

氧化心磷脂(oxidized cardiolipin, oxCL)具有促炎作用, 可通过激活内皮细胞, 增加单核细胞/巨噬细胞和中性粒细胞中钙的细胞内浓度, 选择性地增强巨噬细胞中 5-LOX 的基因表达, 诱导 LTB4 的生物合成, 从而促进 AS。此外, oxCL 可提高内皮细胞中粘附分子细胞间黏附分子-1 和血管细胞黏附分子-1 的水平。膜联蛋白 A5(一种抗血栓和抗炎血浆蛋白, 有动脉保护作用)可以通过结合 oxCL 来消除其诱导作用^[30]。此外, 膜联蛋白 A5 还可以通过抑制溶血磷脂酰胆碱(lysophosphatidylcholine, LPC)的促炎作用而发挥抑制 AS 的作用。LPC 是氧化型低密度脂蛋白的主要生物活性脂类成分^[30], 在炎症细胞和内皮细胞中能产生许多炎症效应^[31], 能诱导人冠状动脉平滑肌细胞炎症激活, 而炎症诱导血管平滑肌细胞从收缩型转化为增殖/分泌型是 AS 形成特征的血管重构的标志。LPC 通过刺激花生四烯酸代谢物 LTB4、6-酮-前列腺素 F1 α 、碱性成纤维细胞生长因子以及刺激细胞因子 GM-CSF、IL-6 和 IL-8 的释放发挥促炎作用^[31]。膜联蛋白 A5 可通过减少 OxLDL 和 LPC 的促炎作用, 以及抑制 OxLDL 的结合和巨噬细胞的摄取在 AS 及其斑块破裂中发挥重要的保护作用^[32]。

2.4.2 ω -3 脂肪酸(omega-3 fatty acids)

流行病学研究表明, ω -3 脂肪酸可降低心血管死亡率和冠心病发病率。 ω -3 脂肪酸在预防 AS 方面有许多有益的作用: 降低血压, 改善脂蛋白代谢, 改善止血(增加出血时间和减少血小板聚集), 降低血浆纤维蛋白原, 改善花生四烯酸及其衍生物的代

谢降低血栓素和 LTs 的合成,增加前列环素的合成^[33]。Bäck 等^[34]通过 ω -3 脂肪酸二十碳五烯酸 (ω -3 fatty acid eicosapentaenoic acid, EPA) 干预实验表明 EPA 的乙酯形式,能显著减少心血管疾病。重要的是,EPA 其能刺激炎症的消退。 ω -3 脂肪酸能在炎症反应前和 AS 发生前能降低 LTs 的水平,导致有益的炎症平衡。 ω -3 衍生的促分解介质和促炎症脂质介质已被证明可以预测亚临床 AS^[35]。

2.4.3 α -生育酚/混合生育酚

低水平的 α -生育酚与 AS 的发生率增加有关,高水平的 α -生育酚能预防 AS。 α -生育酚补充后可减少人单核细胞中白细胞介素-1 和白细胞介素-6 的释放,并且 α -生育酚通过抑制 5-LOX 抑制活化的人单核细胞中肿瘤坏死因子- α mRNA 和蛋白的表达。Devaraj 等^[36]发现,添加 α -生育酚后,单核细胞超氧阴离子释放、脂质氧化、IL-1 β 释放及与内皮的粘附均显著降低。LTB4 是 5-LOX 的主要产物,它能增加 IL-1 β 的释放。在 α -生育酚存在下,LTB4 和 IL-1 β 水平明显降低;在环氧化酶抑制剂吲哚美辛存在下, α -生育酚抑制 IL-1 β 活性, α -生育酚对 IL-1 β mRNA 水平和稳定性均无影响。 α -生育酚通过抑制 5-LOX 抑制活化的人单核细胞中 IL-1 β 的释放。

3 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征、糖尿病与动脉粥样硬化

3.1 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征 (obstructive sleep apnea syndrome, OSA)

LTB4 是涉及在 AS 形成中的脂质介质。Lefebvre 等^[37]研究了持续气道正压对 LTB4 产生的影响,实验结果表明持续气道正压显著降低了 50% 的 LTB4,阻塞性睡眠呼吸暂停时 LTB4 的产生与氧饱和度有关,LTB4 可促进中度至重度低氧性阻塞性睡眠呼吸暂停患者早期血管重塑^[38]。

OSA 患者出现早期 AS 和 LTs 途径的激活。在 OSA 患者中,白三烯的产生与 OSA 的严重程度有关,免疫细胞在间歇性低氧下的体外暴露增加了 LTs 途径转录。此外,LTs 途径相关的转录与早期的血管重塑相关^[39]。

OSA 患者 LTB4 的产生增加,并与早期血管重构有关,其机制尚不清楚。Stanke-Labesque 等^[39]通过实验测定多形核细胞中 LTB4 通路激活机制和 OSA 早期血管重构及间歇性低氧的特殊作用。研究表明 OSA 患者的 PMN 中 LTB4 生成增加,5-LOX

激活蛋白的 mRNA 和蛋白显著增加,并与颈动脉管腔直径和内膜中层厚度相关。在 OSA 患者单核细胞中,LTB4 (10 ng/mL) 增加 IL-6 ($P=0.006$) 和 MCP-1 ($P=0.002$) 的产生。在对照组中,体外暴露于间歇性低氧环境中的多形核细胞可增强 FLAP 的 mRNA 水平 ($P=0.027$),与暴露于常氧状态的多形核细胞相比,LTB4 的分泌增加 2.7 倍 ($P=0.028$)。综上所述,多形核细胞中对间歇性低氧的上调可能参与 OSA 患者的早期血管重构,提示 FLAP 可能是治疗 OSA 相关的心血管疾病的潜在靶点^[40]。

3.2 糖尿病

糖尿病患者 AS 病变中,5-LOX/LTB4 途径表达的增加,导致斑块不稳定。5-LOX 在糖尿病患者中的表达高于非糖尿病性斑块,与 MMP-2 和 MMP-9 的表达增加有关。酶谱分析显示,与非糖尿病斑块相比,糖尿病患者 MMP 活性明显升高^[14]。糖尿病中,5-LOX 和 LTB4 在 AS 斑块中的过度表达可能促进 MMP 诱导的斑块破裂^[14]。LTS 是与内皮依赖性舒张相关的炎性和血管活性介质,尿白三烯 E4 与 2 型糖尿病患者的肾功能相关,在糖尿病和急性冠状动脉综合征中尿白三烯 E4 也有所增加^[40]。

4 白三烯与动脉粥样硬化的防治

4.1 LTB4 受体 (BLT1 和 BLT2) 拮抗剂

LTB4 是花生四烯酸经 5-LOX 代谢的白细胞趋化因子,也是中性粒细胞、嗜酸性粒细胞和 T 淋巴细胞的有效趋化因子^[41]。它通过特定的细胞表面受体 BLT1 和 BLT2 发挥作用^[42]。BLT1 和 BLT2,分别代表高亲和力受体和低亲和力受体^[43]在人颈 AS 斑块中实验结果表明,LTB4 激活血管平滑肌细胞上功能性的 BLT1 受体,诱导其趋化和增殖。BLT1 受体通过 Ik 激酶 β /NF- κ B 依赖性途径上调。在血管损伤反应中可抑制 LTB4/BLT1 信号来减少内膜增生^[43]。在不同的小鼠模型中,刺激高亲和力 LTB4 受体 (BLT1) 有利于降低 AS^[44]。BLT1 在关节炎、AS 和哮喘中的重要作用^[45]。BLT2 受体可转导促 AS 信号^[44]。此外,在 Bil284 (3 mg/kg) 治疗 24 周的小鼠中观察到明显较小的主动脉病变。减少的 AS 与病变较少的平滑肌细胞、较低的动脉 MMP 活性和较低的血浆 TNF- α 和 IL-6 水平有关^[44]。同时,LTB4 受体阻断剂通过抑制单核细胞聚集而延缓 AS 进展的假说被验证,LTB4 还是一种有效的趋化剂,通过 LTB4 受体激活单核细胞^[41]。综上所述,提

示 LTB₄ 受体拮抗剂对 AS 的治疗有重要价值。

4.2 CysLT 受体拮抗剂

CysLTs 是花生四烯酸通过 5-赖氨酸途径产生的强有力的促炎介质。它们通过与 2 种不同受体(例如 CysLT₁ 和 CysLT₂)的相互作用发挥重要的药理作用。Hoxha 等^[42]通过对两种活体动物以及人类研究进行了系统的回顾以确定白三烯受体拮抗剂可阻断 CysLTs 的作用,可能在某些方面减少心血管疾病^[43],减轻许多慢性疾病的症状。扎鲁司特, CysLT 受体(CysLT₁R)选择性拮抗剂,能从 TNF- α 诱导的炎症反应和损伤中对内皮细胞起保护作用,并且扎鲁司特通过抑制 MAPK 激酶 p38 和 NF- κ B 的激活抑制炎症介质的产生^[43]。

4.3 白三烯 A4 水解酶(leukotriene A4 hydrolase, LTA4H)抑制剂

LTA4H 是一种广泛分布的 69×10^3 含锌细胞溶质酶,具有水解酶和氨基肽酶活性^[44]。LTA4H 催化不稳定的环氧化物 LTA₄ 转化为二醇 LTB₄,二醇 LTB₄ 是一种有效的趋化剂和中性粒细胞激活剂,以及嗜酸性粒细胞、巨噬细胞、肥大细胞和 T 细胞的化学吸引剂。抑制 LTB₄ 的形成有望有助于治疗炎症性疾病和 AS^[44]。LTA4H 与斑块不稳定性的相关性表明实验中,LTB₄ 生物合成中的 3 种关键蛋白(5-LOX、FLAP 和 LTA4H)的 mRNA 水平显著升高。斑块不稳定症状的患者中,LTA4H 的表达增加^[45]。LTB₄ 积累,并促进 MMP 的合成和释放,从而促进斑块破裂。人体病变组织会将花生四烯酸转化为大量的 LTB₄,而 LTA4H 抑制剂可以阻断这种活性。LTs 通路的研究表明,LTs 通路可调节 AS 过程^[46]。

4.4 5-LOX 抑制剂

花生四烯酸的代谢可以由两个酶家族(环氧合酶或脂氧合酶)催化。脂氧合酶可分为 5-、12-和 15-脂氧合酶等几个亚类^[47]。LTs 是由花生四烯酸产生的,通过 FLAP 催化产生,其中 FLAP,作为一种调节蛋白的运作有效地将花生四烯酸转化为 5-LOX^[1]。VIA-2291 是一种有效的 5-LOX 抑制剂。在一项双盲研究中表明,LTs 生成减少能影响 AS^[48]。在 S1P 治疗 AS 中,S1P 诱导 S1P 受体 4 介导的体外和体内有效抗炎作用,并抑制 5-LOX 活性^[16]。抑制 5-LOX 和 COX 对 AS 病变有抗炎作用^[49]。

4.5 其他(他汀类药物)

他汀类药物对 AS 患者的免疫和抗炎反应具有

非胆固醇依赖性的多效性^[50]。他汀类药物最初是为低密度脂蛋白开发,能降胆固醇,但现在被认为通过抗炎作用改善心血管发病率和死亡率,抑制导致 AS^[51]。在 APOE 基因敲除小鼠的对照实验中,阿托伐他汀通过抑制 5-LOX 通路和下调 APOE^{-/-}小鼠 CCL3 的表达,显著减轻 AS 病变^[50]。用阿托伐他汀治疗家兔颈动脉球囊扩张伤的实验中也表明,阿托伐他汀通过调节家兔 5-LOX 途径稳定颈动脉 AS 斑块,通过抗炎作用延缓 AS 进程^[52]。

5 问题与展望

AS 病因与发病机制复杂,关于 LTs 与 AS 的形成与进展之间的密切关系,国内外的研究日益增多,LTs 是一种强有力的诱导剂和细胞趋附剂,能与其受体结合发挥趋化作用,诱发炎症反应,参与多种疾病病理过程;与 LTs 有关的炎症通路将成为阻断与 AS 有关的炎症发展一个重要靶点。白三烯在 AS 发生过程中的作用已经通过一系列研究证实其在 AS 中的作用机制也通过白三烯拮抗剂的研究得到阐述。但这种药物作用与临床治疗心血管疾病仍然局限于作为辅助用药延缓或减轻心血管疾病的进程,还需要进一步挖掘白三烯拮抗剂对心血管各类疾病的预防和治疗的潜在价值。

参考文献:

- [1] Gur ZT, Caliskan B, Banoglu E. Drug discovery approaches targeting 5-lipoxygenase-activating protein (FLAP) for inhibition of cellular leukotriene biosynthesis [J]. Eur J Med Chem, 2018, 153: 34-48.
- [2] Schexnaydre EE, Gerstmeier J, Garscha U, et al. A 5lipoxygenase-specific sequence motif impedes enzyme activity and confers dependence on a partner protein [J]. Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids, 2019, 1864(4): 543-551.
- [3] Khambhati J, Engels M, Allard-Ratick M, et al. Immunotherapy for the prevention of atherosclerotic cardiovascular disease: Promise and possibilities [J]. Atherosclerosis, 2018, 276: 1-9.
- [4] Di Gennaro A, Haeggstrom JZ. The leukotrienes: immune-modulating lipid mediators of disease [J]. Adv Immunol, 2012, 116: 51-92.
- [5] Hoyer FF, Albrecht L, Nickenig G, et al. Selective inhibition of leukotriene receptor BLT-2 reduces vascular oxidative stress and improves endothelial function in ApoE^{-/-} mice [J]. Mol Cell Biochem, 2012, 359(1-2): 25-31.
- [6] Back M, Sakata K, Qiu H, et al. Endothelium-dependent vascular responses induced by leukotriene B₄ [J]. Prostaglandins Other Lipid Mediat, 2007, 83(3): 209-212.
- [7] Back M, Qiu H, Haeggstrom JZ, et al. Leukotriene B₄ is an

- indirectly acting vasoconstrictor in guinea pig aorta via an inducible type of BLT receptor [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2004, 287(1): 419–424.
- [8] Liu X, Yang T, Miao L, et al. Leukotriene B4 inhibits l-type calcium channels via p38 signaling pathway in vascular smooth muscle cells [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 37(5): 1903–1913.
- [9] Hoxha M, Rovati GE, Cavanillas AB. The leukotriene receptor antagonist montelukast and its possible role in the cardiovascular field [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2017, 73(7): 799–809.
- [10] Eaton A, Nagy E, Pacault M, et al. Cysteinyl leukotriene signaling through perinuclear CysLT(1) receptors on vascular smooth muscle cells transduces nuclear calcium signaling and alterations of gene expression [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2012, 90(10): 1223–1231.
- [11] Roos J, Peters M, Maucher IV, et al. Drug-mediated intracellular donation of nitric oxide potently inhibits 5-lipoxygenase; a possible key to future antileukotriene therapy [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2018, 28(14): 1265–1285.
- [12] Peter H, Lydia B. Modulation of leukotriene pathway-potential targets [J]. *Ceska Slov Farm*, 2012, 61(3): 101–106.
- [13] Poeckel D, Funk CD. The 5-lipoxygenase/leukotriene pathway in preclinical models of cardiovascular disease [J]. *Cardiovasc Res*, 2010, 86(2): 243–253.
- [14] Zhou YJ, Wang JH, Li L, et al. Expanding expression of the 5-lipoxygenase/leukotriene B4 pathway in atherosclerotic lesions of diabetic patients promotes plaque instability [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 363(1): 30–36.
- [15] Lee SJ, Kim CE, Yun MR, et al. 4-Hydroxynonenal enhances MMP-9 production in murine macrophages via 5-lipoxygenase-mediated activation of ERK and p38 MAPK [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2010, 242(2): 191–198.
- [16] Fettel J, Kuhn B, Guillen NA, et al. Sphingosine-1-phosphate (S1P) induces potent anti-inflammatory effects *in vitro* and *in vivo* by S1P receptor 4-mediated suppression of 5-lipoxygenase activity [J]. *FASEB J*, 2019, 33(2): 1711–1726.
- [17] Sanchez-Galan E, Gomez-Hernandez A, Vidal C, et al. Leukotriene B4 enhances the activity of nuclear factor- κ B pathway through BLT1 and BLT2 receptors in atherosclerosis [J]. *Cardiovasc Res*, 2009, 81(1): 216–225.
- [18] Huang L, Zhao A, Wong F, et al. Leukotriene B4 strongly increases monocyte chemoattractant protein-1 in human monocytes [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24(10): 1783–1788.
- [19] Bischoff SC, Krieger M, Brunner T, et al. Monocyte chemotactic protein 1 is a potent activator of human basophils [J]. *J Exp Med*, 1992, 175(5): 1271–1275.
- [20] Back M, Bu DX, Branstrom R, et al. Leukotriene B4 signaling through NF- κ B-dependent BLT1 receptors on vascular smooth muscle cells in atherosclerosis and intimal hyperplasia [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102(48): 17501–17506.
- [21] Subbarao K, Jala VR, Mathis S, et al. Role of leukotriene B4 receptors in the development of atherosclerosis; potential mechanisms [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24(2): 369–375.
- [22] Porreca E, Di Febbo C, Reale M, et al. Modulation of rat vascular smooth muscle cell (VSMC) proliferation by cysteinyl leukotriene D4: a role for mediation of interleukin 1 [J]. *Atherosclerosis*, 1995, 113(1): 11–18.
- [23] McIntyre TM, Zimmerman GA, Prescott SM. Leukotrienes C4 and D4 stimulate human endothelial cells to synthesize platelet-activating factor and bind neutrophils [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1986, 83(7): 2204–2208.
- [24] Rubin P, Mollison KW. Pharmacotherapy of diseases mediated by 5-lipoxygenase pathway eicosanoids [J]. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 2007, 83(3): 188–197.
- [25] Woszczek G, Chen LY, Nagineni S, et al. IFN- γ induces cysteinyl leukotriene receptor 2 expression and enhances the responsiveness of human endothelial cells to cysteinyl leukotrienes [J]. *J Immunol*, 2007, 178(8): 5262–5270.
- [26] Woszczek G, Pawliczak R, Qi HY, et al. Functional characterization of human cysteinyl leukotriene 1 receptor gene structure [J]. *J Immunol*, 2005, 175(8): 5152–5159.
- [27] Porreca E, Conti P, Feliciani C, et al. Cysteinyl-leukotriene D4 induced IL-1 beta expression and release in rat vascular smooth muscle cells [J]. *Atherosclerosis*, 1995, 115(2): 181–189.
- [28] Choi JH, Jeon HJ, Park JG, et al. Anti-atherogenic effect of BHB-TZD having inhibitory activities on cyclooxygenase and 5-lipoxygenase in hyperlipidemic mice [J]. *Atherosclerosis*, 2010, 212(1): 146–152.
- [29] Nazemian F, Karimi G, Moatamedi M, et al. Effect of silymarin administration on TNF- α serum concentration in peritoneal dialysis patients [J]. *Phytother Res*, 2010, 24(11): 1654–1657.
- [30] Wan M, Hua X, Su J, et al. Oxidized but not native cardiolipin has pro-inflammatory effects, which are inhibited by Annexin A5 [J]. *Atherosclerosis*, 2014, 235(2): 592–598.
- [31] Aiyar N, Disa J, Ao Z, et al. Lysophosphatidylcholine induces inflammatory activation of human coronary artery smooth muscle cells [J]. *Mol Cell Biochem*, 2007, 295(1–2): 113–120.
- [32] Domeij H, Hua X, Su J, et al. Annexin A5 inhibits atherogenic and pro-inflammatory effects of lysophosphatidylcholine [J]. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 2013, 106: 72–78.
- [33] d'Ivernois C, Couffignal T, Le Metayer P, et al. Potential value of omega-3 polyunsaturated fatty acids in the prevention of atherosclerosis and cardiovascular diseases [J]. *Arch Mal Coeur Vaiss*, 1992, 85(6): 899–904.
- [34] Bäck M, Hansson GK. Omega-3 fatty acids, cardiovascular risk, and the resolution of inflammation [J]. *FASEB J*, 2019, 33(2): 1536–1539.
- [35] Back M. Omega-3 fatty acids in atherosclerosis and coronary artery disease [J]. *Future Sci OA*, 2017, 3(4): FSO236.
- [36] Devaraj S, Jialal I. Alpha-tocopherol decreases interleukin-1 beta release from activated human monocytes by inhibition of 5-

- lipoxygenase [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999, 19(4): 1125-1133.
- [37] Lefebvre B, Pepin JL, Baguet JP, et al. Leukotriene B₄: early mediator of atherosclerosis in obstructive sleep apnoea? [J]. *Eur Respir J*, 2008, 32(1): 113-120.
- [38] Stanke-Labesque F, Pepin JL, Gautier-Veyret E, et al. Leukotrienes as a molecular link between obstructive sleep apnoea and atherosclerosis [J]. *Cardiovasc Res*, 2014, 101(2): 187-193.
- [39] Stanke-Labesque F, Pepin JL, de Jouvencel T, et al. Leukotriene B₄ pathway activation and atherosclerosis in obstructive sleep apnea [J]. *J Lipid Res*, 2012, 53(9): 1944-1951.
- [40] Rafnsson A, Back M. Urinary leukotriene E₄ is associated with renal function but not with endothelial function in type 2 diabetes [J]. *Dis Markers*, 2013, 35(5): 475-480.
- [41] Ketelhuth DF, Hermansson A, Hlawaty H, et al. The leukotriene B₄ receptor (BLT) antagonist BIL284 decreases atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice [J]. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 2015, 121: 105-109.
- [42] Hoxha M, Lewis-Mikhael AM, Bueno-Cavanillas A. Potential role of leukotriene receptor antagonists in reducing cardiovascular and cerebrovascular risk: A systematic review of human clinical trials and *in vivo* animal studies [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 106: 956-965.
- [43] Zhou X, Cai J, Liu W, et al. Cysteinyl leukotriene receptor type 1 (CysLT₁R) antagonist zafirlukast protects against TNF- α -induced endothelial inflammation [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 111: 452-459.
- [44] Grice CA, Tays KL, Savall BM, et al. Identification of a potent, selective, and orally active leukotriene A₄ hydrolase inhibitor with anti-inflammatory activity [J]. *J Med Chem*, 2008, 51(14): 4150-4169.
- [45] Qiu H, Gabrielsen A, Agardh HE, et al. Expression of 5-lipoxygenase and leukotriene A₄ hydrolase in human atherosclerotic lesions correlates with symptoms of plaque instability [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(21): 8161-8166.
- [46] Merhi M, Demirdjian S, Hariri E, et al. Impact of inflammation, gene variants, and cigarette smoking on coronary artery disease risk [J]. *Inflamm Res*, 2015, 64(6): 415-422.
- [47] Schneider I, Bucar F. Lipoxygenase inhibitors from natural plant sources. Part 2: medicinal plants with inhibitory activity on arachidonate 12-lipoxygenase, 15-lipoxygenase and leukotriene receptor antagonists [J]. *Phytother Res*, 2005, 19(4): 263-272.
- [48] Tardif JC, L'Allier PL, Ibrahim R, et al. Treatment with 5-lipoxygenase inhibitor VIA-2291 (Atreleuton) in patients with recent acute coronary syndrome [J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2010, 3(3): 298-307.
- [49] Vidal C, Gómez-Hernández A, Sánchez-Galán E, et al. Licoferone, a balanced inhibitor of cyclooxygenase and 5-lipoxygenase, reduces inflammation in a rabbit model of atherosclerosis [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2007, 320(1): 108-116.
- [50] Yang LX, Heng XH, Guo RW, et al. Atorvastatin inhibits the 5-lipoxygenase pathway and expression of CCL3 to alleviate atherosclerotic lesions in atherosclerotic ApoE knockout mice [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2013, 62(2): 205-211.
- [51] Berman JP, Farkouh ME, Rosenson RS. Emerging anti-inflammatory drugs for atherosclerosis [J]. *Expert Opin Emerg Drugs*, 2013, 18(2): 193-205.
- [52] Zhou G, Ge S, Liu D, et al. Atorvastatin reduces plaque vulnerability in an atherosclerotic rabbit model by altering the 5-lipoxygenase pathway [J]. *Cardiology*, 2010, 115(3): 221-228.

〔收稿日期〕2021-01-05