

- breast cancers[J]. Cell discovery, 2016,2:16025
- [22] Mahale A, Alkatan H, Alwadani S, et al. Altered gene expression in conjunctival squamous cell carcinoma[J]. Mod Pathol, 2016,29(5): 452
- [23] Kalari S, Jung M, Kernstine K H, et al. The DNA methylation landscape of small cell lung cancer suggests a differentiation defect of neuroendocrine cells[J]. Oncogene, 2013,32(30):3559
- [24] Rose-Zerilli M J, Gibson J, Wang J, et al. Longitudinal copy number, whole exome and targeted deep sequencing of 'good risk'IGHV-mutated CLL patients with progressive disease[J]. Leukemia, 2016, 30(6):1301
- [25] Sutton L A, Rosenquist R. The complex interplay between cell-intrinsic and cell-extrinsic factors driving the evolution of chronic lymphocytic leukemia[J]. Semin Cancer Biol, 2015,34:22.
- [26] Puente X S, Pinyol M, Quesada V, et al. Whole-genome sequencing identifies recurrent mutations in chronic lymphocytic leukaemia[J]. Nature, 2011,475(7354):101
- [27] Trifonov V, Pasqualucci L, Dalla Favera R, et al. MutComFocal: an integrative approach to identifying recurrent and focal genomic alterations in tumor samples[J]. BMC Syst Biol, 2013,7:25
- [28] Bullinger L, Krönke J, Schön C, et al. Identification of acquired copy number alterations and uniparental disomies in cytogenetically normal acute myeloid leukemia using high-resolution single-nucleotide polymorphism analysis[J]. Leukemia, 2010,24(2):438
- [29] Morin R D, Mendez-Lago M, Mungall A J, et al. Frequent mutation of histone-modifying genes in non-Hodgkin lymphoma[J]. Nature, 2011, 476(7360):298.
- [30] Ganapathi K A, Jobanputra V, Iwamoto F, et al. The genetic landscape of dural marginal zone lymphomas[J]. Oncotarget, 2016,7(28):43052
- [31] Martínez N, Almaraz C, Vaqué J P, et al. Whole-exome sequencing in splenic marginal zone lymphoma reveals mutations in genes involved in marginal zone differentiation[J]. Leukemia, 2014, 28(6): 1334
- [32] Nam-Cha S H, Montes-Moreno S, Salcedo M T, et al. Lymphocyte-rich classical Hodgkin's lymphoma: distinctive tumor and microenvironment markers[J]. Mod Pathol, 2009,22(8):1006
- (2017-03-28 收稿)

文章编号 1006-8147(2017)06-0573-03

综述

LXA4 及其受体 FPR2 在不同母胎组织中表达水平的研究现状

董微 综述, 尹利荣 审校

(天津医科大学第二医院产科, 天津 300211)

摘要 妊娠是一个炎症反应过程, 过度激活的炎症反应与多种病理妊娠相关。脂氧素兼具抗炎及促进炎症消退作用, 是花生四烯酸的代谢产物。目前研究最活跃的为脂氧素 A4(LXA4), 其与甲酸基肽受体 2(FPR2)结合发挥作用。研究 LXA4 及其受体在不同母胎组织中的表达水平, 可能为相关病理妊娠的预测及治疗提供新的依据。

关键词 脂氧素 A4; 妊娠; 胎盘; 子痫前期

中图分类号 R714.7

文献标志码 A

女性妊娠从受精卵着床直至分娩结束均与炎症反应有着密不可分的关系。适度的炎症反应是维持正常妊娠的重要条件之一, 而过度激活的炎症反应可能导致不良妊娠事件的发生如: 流产、早产、子痫前期等^[1-3]。脂氧素 A4(lipoxin A4, LXA4)被认为兼具抗炎及促进炎症消退作用, 是维持局部炎症稳态的重要因子。近年来, 许多学者专注于 LXA4 及其甲酸基肽受体 2(formyl peptide receptor 2, FPR2)在不同母胎组织中表达水平的研究, 以期找到有关病理妊娠的病因及发病机制, 本文就此方面的研究现状综述如下。

1 LXA4 的来源、合成途径及其受体

脂氧素(lipoxins, LXs)是 Serhan 于 1984 年发现的二十烷(eicosanoids)类家族中一类花生四烯酸(arachidonic acid, AA)通过脂氧合酶(lipoxygenase, LO)代谢的产物, 主要在炎症、

免疫等病理过程中通过跨细胞途径来合成。其分子结构中有 3 个羟基和 4 个共轭双键, 包括 LXA 和 LXB 两类, 二者均存在多种立体异构体。LXA4 的分子结构式为 5S,6R,15S-三羟-7,9,13-反-11 顺二十碳四烯酸, 其同分异构体为阿司匹林诱生的 LXA4(aspirin-triggered lipoxins, ATL)即 15-epi-LXA4。

LXA4 的合成来源于两种不同的 LO, 通过跨细胞途径合成。(1)AA 在上皮细胞、单核细胞及嗜酸性粒细胞内被 15-LO 催化生成中间产物 15S-羟二十碳四烯酸{15(S)-HETE}后, 再由中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、单核细胞、巨噬细胞中的 5-LO 催化生成 LXA4。(2)在血小板中 12-LO 和巨噬细胞或上皮组织中的 15-LO 能将中性粒细胞释放的白细胞三烯 A4(leukotriene, LTA4)转化为 LXA4。(3)在炎症、细胞因子、缺氧等作用下, 上皮细胞、血管内皮细胞、单核巨噬细胞等表达环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2), 阿司匹林使 COX-2 乙酰基化形成乙酰化复合物, 丧失原有的合成前列腺素的功能, 转而催化 AA 形成 15R-HETE, 通过多形核白细胞

基金项目 天津市卫生局科研基金资助(2013KZ100)

作者简介 董微(1977-), 女, 副主任医师, 博士, 研究方向: 围产医学; 通信作者: 尹利荣, E-mail: yinlirongfk@sina.com。

(polymorphonuclear leukocytes, PMN)中的 5-LO 合成 15- epi-LXA4 即 ATL^[3-5]。

FPR2 是最主要的 LXA4 受体,又称为 ALX,是 G-蛋白偶联受体(G protein-coupled receptors, GPCR)超家族的成员。FPR2 主要表达于中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、单核巨噬细胞、上皮细胞、成纤维细胞、星形胶质细胞、肾脏系膜细胞等,分布于肺、肝、脾、肠道、胎盘等多种器官。FPR2 在炎症过程中可被脂多糖、多种炎症因子、前列腺素 E2 等上调,发挥抗炎及促炎症消退作用^[6]。

2 LXA4 的抗炎作用及促进炎症消退作用

LXA4 通过阻断肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor α , TNF α)引起的活性氧簇产生、减少中性粒细胞表面 CD11b/CD18 的表达以及三磷酸肌醇的产生,下调趋化因子和粘附分子的表达,抑制中性粒细胞与内皮细胞及上皮细胞的粘附、趋化和渗出;LXA4 还能抑制炎症刺激引起的中性粒细胞中活性氧簇的产生及促炎细胞因子的表达抑制中性粒细胞的活性;LXA4 通过下调 IL-5 和嗜酸性粒细胞趋化蛋白的表达,减少嗜酸性粒细胞的趋化和渗出发挥重要的抗炎及促炎症消退作用^[7-8]。

炎性细胞的凋亡及凋亡后的清除是炎症消退的重要机制,LXA4 通过刺激单核细胞趋化和粘附、巨噬细胞非炎症性清除凋亡的粒细胞、促进巨噬细胞转化生长因子- β 1(transforming growth factor-TGF- β 1)释放并抑制 IL-8 和单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)释放发挥促进炎症消退作用^[9]。

3 妊娠期 LXA4 及其受体 FPR2 在母胎组织中的表达

近年来研究表明:LXA4 表达于子宫内膜上皮细胞,发挥雌激素受体激动剂及抗炎作用,参与妊娠的整个过程^[10]。妊娠早期,子宫内膜基质细胞发生蜕膜化反应,为胚胎的着床及滋养细胞的浸润做好准备,而基质细胞的分化包括许多炎症反应事件,如:白细胞浸润、细胞外基质改变及血管通透性增加等^[11]。发育中的胚胎亦释放多种促炎症因子,诱导子宫内膜中多条炎症通路的开放,提高其对胚胎的容受性。有研究表明^[12-13],子宫内膜如存在过度的炎症反应或 LXA4 及其合成酶的缺乏会导致复发性流产,因此,维持子宫内膜中炎症因子与抗炎因子的稳态,更有利于受孕及维持正常的妊娠过程。Macdonald 等^[14]通过 ELISA 及 RT-PCR 方法检测发现,妊娠早期妇女血清中 LXA4 及子宫蜕膜中 FPR2mRNA 表达明显高于未孕妇女,说明妊娠早期存在母胎之间的炎症反应交联。在体外,将 HCG 加入含有蜕膜组织的培养基中可以促进 LXA4 的释放,猜测 HCG 升高可能是妊娠早期孕妇血清中 LXA4 升高的原因之一;将含蜕膜组织的培养基加入多形核白细胞(polymorphonuclear, PMN)可增加 IL-6 及 IL-8 的表达,而同时加入 LXA4 及 PMN,则使 IL-6 及 IL-8 的表达受到抑制,说明 LXA4 通过 FPR2 在妊娠早期参与子宫蜕膜组织局部的炎症反应调节。

Maldonado-Pérez 等^[8]通过 ELISA 方法测定未妊娠妇女、妊娠妇女孕 24 周、31 周、37 周、37~42 周临产前、37~42 周临产后血清 LXA4 水平,发现妊娠 24 周妇女血清中的 LXA4 (5.89 ± 0.63) nmol/L 明显高于未妊娠妇女 (0.48 ± 0.04) nmol/L,

并且随着孕周的增加有升高趋势;取少许 37~42 周行剖宫产术产妇的子宫肌层组织,RT-PCR 分析比较临产前和临产后子宫肌层中 FPR2mRNA 表达水平,并通过免疫荧光法定位,结果显示:是否临产不影响孕妇血清中的 LXA4 变化,但临产后剖宫产术组子宫肌层的 FPR2mRNA 表达明显高于未临产剖宫产术组,FPR2 主要定位于肌细胞及浸润的中性粒细胞;在体外实验中,将 LXA4 加入经脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)-诱导过的子宫肌层培养基中,观察炎症因子 IL-6 及 IL-8 的水平较未加入 LXA4 组明显降低。得出结论:即便在缺乏 LXA4 合成酶表达增加的时候,LXA4 受体 FPR2 表达的增加亦可放大内源性 LXA4 的抗炎效果,LXA4 有望在早孕的治疗中发挥作用。

4 LXA4 及其受体 FPR2 在子痫前期患者母胎组织中的表达

目前认为,与非妊娠妇女相比,孕妇的病理生理改变可以用全身炎症反应来解释,而子痫前期是更加严重的全身炎症反应^[15]。反映在临床上,根据全身炎症反应理论,正常妊娠与子痫前期的发病机制的区别只是全身炎症反应程度的不同,发病的根源是胎盘的氧化应激反应^[16]。近年来,许多学者致力于 LXA4 及其受体 FPR2 在子痫前期患者母胎组织中表达水平的研究,结论尚存在争议。有学者认为^[17-19],LXA4 释放不足引起胎盘局部免疫微环境异常,可增加子痫前期发病风险,子痫前期患者血浆中 LXA4 水平及胎盘中其受体的表达明显低于正常妊娠者;此外动物实验表明,LPS 诱导的子痫前期大鼠模型体内存在 LXA4 缺乏,补充 LXA4 可抑制其体内炎症因子的释放并缓解子痫前期症状^[20-21]。Dong 等^[22]分析子痫前期患者血清、胎盘及脐血中炎症抑制因子 LXA4 和炎症因子 TNF α 、IL-1 β 的表达水平,发现:(1)子痫前期患者血清 LXA4 和 TNF α 、IL-1 β 均明显高于血压正常者,随着病情加重,这种升高趋势更为明显,但 LXA4/TNF α 及 LXA4/IL-1 β 比值明显下降,说明子痫前期患者,LXA4 是升高趋势,但程度不及 TNF α 和 IL-1 β ,存在相对不足,而不是绝对不足。(2)子痫前期患者胎盘中 FPR2 的表达明显高于血压正常者,并与血清中 LXA4 的水平呈正相关,推测子痫前期患者血清内 LXA4 的水平升高可能来源于胎盘中其受体的高表达。(3)脐血中未发现 LXA4,认为孕母体内 LXA4 的变化并不会通过胎盘影响胎儿。

LXA4 合成过程复杂,代谢极快,半衰期短,直到 1995 年合成稳定的 LXA4 类似物后,其生物学作用才日益受到重视^[23],大量研究发现,LXA4 及其受体 FPR2 与妊娠有着密不可分的关系,虽然,不同妊娠时期 LXA4 及其受体的表达水平及变化趋势尚无定论,但其表达异常可能与妊娠过程中的诸多病理情况例如:复发性流产、早产、子痫前期等的发生密切相关,因此,妊娠期母体外周血中 LXA4 正常范围的确定可能为相关病理妊娠的预测及治疗提供新的依据。

参考文献:

- [1] Simpson W, Steiner M, Coote M, et al. Relationship between inflammatory biomarkers and depressive symptoms during late pregnancy and the early postpartum period: a longitudinal study[J]. Rev Bras Psiquiatr, 2016, 38(3):190
- [2] Kalagiri R R, Carder T, Choudhury S, et al. Inflammation in compli-

- cated pregnancy and its outcome[J]. *Am J Perinatol*, 2016, 33(14): 1337
- [3] Alvarez A M, Mulla M J, Chamley L W, et al. Aspirin-triggered lipoxin prevents antiphospholipid antibody effects on human trophoblast migration and endothelial cell interactions[J]. *Arthr rheumatol* (Hoboken, N.J.), 2015, 67(2):488
- [4] Prescott D, McKay D M. Aspirin-triggered lipoxin enhances macrophage phagocytosis of bacteria while inhibiting inflammatory cytokine production[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2011, 301(3):G487
- [5] Romano M, Cianci E, Simiele F, et al. Lipoxins and aspirin-triggered lipoxins in resolution of inflammation[J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 5(760):49
- [6] Stepniowski T M, Filipek S. Non-peptide ligand binding to the formyl peptide receptor FPR2 --A comparison to peptide ligand binding modes[J]. *Bioorg Med Chem*, 2015, 23(14):4072
- [7] Wu J, Wang A, Min Z, et al. Lipoxin a4 inhibits the production of proinflammatory cytokines induced by β -amyloid in vitro and in vivo[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 408(3):382
- [8] Maldonado-Pérez D, Golightly E, Denison F C, et al. A role for lipoxin A4 as anti-inflammatory and proresolution mediator in human parturition[J]. *FASEB J*, 2011, 25(2):569
- [9] De Buck M, Berghmans N, Pörtner N, et al. Serum amyloid A1 α induces paracrine IL-8/CXCL8 via TLR2 and directly synergizes with this chemokine via CXCR2 and formyl peptide receptor 2 to recruit neutrophils[J]. *J Leukoc Biol*, 2015, 98(6):1049
- [10] Canny G O, Lessey B A. The role of lipoxin A4 in endometrial biology and endometriosis[J]. *Mucosal Immunol*, 2013, 6(3):439
- [11] Ramhorst R, Grasso E, Paparini D, et al. Decoding the chemokine network that links leukocytes with decidual cells and the trophoblast during early implantation[J]. *Cell Adh Migr*, 2016, 10(1/2): 197
- [12] Siwetz M, Blaschitz A, El-Heliebi A, et al. TNF- α alters the inflammatory secretion profile of human first trimester placenta[J]. *Lab Invest*, 2016, 96(4):428
- [13] Xu Z, Zhao J, Zhang H, et al. Spontaneous miscarriages are explained by the stress/glucocorticoid/lipoxin A4 axis[J]. *J Immunol*, 2013, 190(12):6051
- [14] Macdonald L J, Boddy S C, Denison F C, et al. A role for lipoxin A4 as an anti-inflammatory mediator in the human endometrium[J]. *Reproduction*, 2011, 142(2):345
- [15] Madoglio R J, Rugolo L M, Kurokawa C S, et al. Inflammatory and oxidative stress airway markers in premature newborns of hypertensive mothers[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2016, 49(9):e5160
- [16] Xia Y, Kellems R E. Angiotensin receptor agonistic autoantibodies and hypertension: preeclampsia and beyond[J]. *Circ Res*, 2013, 113(1):78
- [17] 汤彪,黄引平,姚锋祥,等. 脂氧素 A4、白三烯 C4 和 5-脂氧合酶在重度子痫前期孕妇外周血中的表达及意义[J]. *中华围产医学杂志*, 2012, 15(9):539
- [18] 汤彪,黄引平,姚锋祥,等. 重度子痫前期孕妇脂氧素 A4 及 11 β 羟基类固醇脱氢酶 2 的表达及意义[J]. *现代妇产科进展*, 2012, 21(10):785
- [19] 王素梅,唐卉,苏莎,等. ALX-R 在子痫前期患者胎盘组织中的表达及其与 NF- κ B p65 的相关性[J]. *现代妇产科进展*, 2013, 22(6):477
- [20] Lin F, Zeng P, Xu Z, et al. Treatment of lipoxin a(4) and its analogue on low-dose endotoxin induced preeclampsia in rat and possible mechanisms[J]. *Reprod Toxicol*, 2012, 34(4):677
- [21] 贺鹤,尹利荣,董微. 脂氧素 A4 对大鼠子痫前期治疗作用的研究[J]. *天津医药*, 2013(4):361
- [22] Dong W, Yin L. Expression of lipoxin A4, TNF α and IL-1 β in maternal peripheral blood, umbilical cord blood and placenta, and their significance in pre-eclampsia[J]. *Hypertens Pregnancy*, 2014, 33(4):449
- [23] Gewirtz A. Lipoxin analogs: novel anti-inflammatory mediators[J]. *Curr Opin Investig Drugs*, 2005, 6(11):1112

(2017-02-13 收稿)

+++++

(上接第 558 页)

- transvaginal periurethral diverticulectomy in women[J]. *Int Urogynecol J*, 2007, 18(3):315
- [8] Dwarkasing R S, Dinkelaar W, Hop W C, et al. MRI evaluation of urethral diverticula and differential diagnosis in symptomatic women[J]. *Ajr Am J Roentgenol*, 2011, 197(3):676
- [9] Han D H, Jeong Y S, Choo M S, et al. Outcomes of surgery of female urethral diverticula classified using magnetic resonance imaging[J]. *Eur Urol*, 2007, 51(6):1664
- [10] Bodner-Adler B, Halpern K, Hanzal E, et al. Surgical management of urethral diverticula in women: a systematic review[J]. *Int Urogynecol J*, 2016, 27(7):993
- [11] Manning J. Case report: transitional cell carcinoma in situ within a urethral diverticulum[J]. *Int Urogynecol J*, 2012, 23(12):1801
- [12] Queiroz R M, Costa P P, de Oliveira N Y, et al. Female urethral diverticulum containing a urothelial carcinoma[J]. *Radiol Bras*, 2016, 49(6):406
- [13] Riyach O, Ahsaini M, Tazi M F, et al. Female urethral diverticulum: cases report and literature[J]. *Ann Surg Innov Res*, 2014, 8(1):1
- [14] Porpiglia F, Destefanis P, Fiori C, et al. Preoperative risk factors for surgery female urethral diverticula. Our experience[J]. *Urol Int*, 2002, 69(1):7

(2017-03-27 收稿)