生理学报 *Acta Physiologica Sinica*, August 25, 2021, 73(4): 535–538
DOI: 10.13294/j.aps.2021.0065 http://www.actaps.com.cn

编者按

花生四烯酸代谢与健康和疾病——序言

(Arachidonic acid metabolism in health and disease: An introduction)

张晓燕[1]，朱 毅[2]，管又飞[3,*]
(ZHANG Xiao-Yan[1], ZHU Yi[2], GUAN You-Fei[3,*])

[1]华东师范大学医学与健康研究院，上海 200241；[2]天津医科大学生理学与病理生理学系，天津 300070；[3]大连医科大学医学科学研究院，大连 116044

([1]*Health Science Center, East China Normal University, Shanghai 200241, China;* [2]*Department of Physiology and Pathophysiology, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China;* [3]*Advanced Institute for Medical Sciences, Dalian Medical University, Dalian 116044, China*)

脂肪酸 (fatty acid) 作为重要的营养素对维持生命健康发挥不可或缺的作用。根据含碳原子的多少，脂肪酸可以分为短链 (含 2~4 碳原子)、中链 (含 6~12 碳原子)、长链 (含 14 个及以上碳原子) 脂肪酸；根据饱和度，脂肪酸又可分为饱和、单不饱和、多不饱和脂肪酸 (polyunsaturated fatty acids, PUFA)；根据首个不饱和键距离碳链甲基端的位置，PUFA 还可以进一步分为 ω-3 PUFA (从脂肪酸的甲基端即 ω 端开始，第一个不饱和双键出现在第 3 和第 4 个碳原子之间) 和 ω-6 PUFA。其中花生四烯酸 (arachidonic acid, AA) 和二十碳五烯酸 (eicosapentaenoic acid, EPA) 及二十二碳六烯酸 (docosahexaenoic acid, DHA) 分别是 ω-6 PUFA 和 ω-3 PUFA 的代表，具有广泛而重要的生物学功能，与生命健康和疾病发生及治疗有密切的关系 [1]。

AA 是一种由 20 个碳原子组成的 ω-6 PUFA，其化学结构为全顺式 -5,8,11,14- 二十碳四烯酸 (20C:4ω6)。AA 于 1909 年由伦敦大学 Percival Hartley 博士首次分离和纯化，随后在 1940 年正式确定了其分子结构 [1]。体内的 AA 主要从食物摄取或由亚油酸 (十八碳二烯酸) 通过去饱和与碳链延长生物合成，是人体组织中含量最丰富的 PUFA，在体内以磷脂的形式广泛存在于所有组织的细胞膜中 [2]。AA 的发现及对其代谢通路的研究给生物医药领域带来了重大影响。其中，Sune K. Bergström、Bengt I. Samuelsson 和 John R. Vane 三位教授因发现 AA 环氧酶代谢产物前列腺素及阿司匹林的药理机制于 1982 年荣获诺贝尔生理学或医学奖。随着对 AA 代谢及生物学功能研究的深入，人们对众多机体重要生理机制和重大疾病发生机理的认识取得了长足的进步，这对很多重大疾病的治疗产生了革命性的影响。

现已阐明，AA 可以通过至少三个代谢通路产生数十种重要的脂质活性物质 (图 1)。其中环氧酶 (cyclooxygenases, COXs) 通路将 AA 催化为包括前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2)、前列环素 (prostaglandin I2, PGI2) 和血栓烷素 A2 (thromboxane A2, TXA2) 等在内的类前列腺素 (prostanoids)；脂氧酶 (lipoxygenases, LOXs) 通路将 AA 转变为白三烯 (leukotrienes, LTs)；而细胞色素 P450 表氧化酶 (cytochrome P450 epoxygenses) 和 P450 ω- 羟化酶 (ω hydroxylases) 则将 AA 催化为表氧化二十碳三烯酸 (epoxyeicosatrienoic acids, EETs) 和羟化二十碳四烯酸 (hydroxyeicosatetraenoic acids, HETEs) [3–5]。上述生物活性物质广泛参与了机体所有器官和组织的生理功能调节，如疼痛感知、体温调节、血小板凝集、血压稳态、分娩调控、气管通气、黏膜屏障等；也在包括炎症反应、发热、哮喘、高血压、主动脉瘤、动脉导管闭锁不全、肿瘤等重大疾病的发生和发展中发挥重要作用 [6–8]。目前，PGI2 的衍生物贝前列

本工作受国家自然科学基金项目(No. 81970595, 81970606, 91639201)、科技部国家重点研发计划(No. 2020YFC2005000)资助。
*Corresponding author. Tel: +86-411-86110021; E-mail: guanyf@dmu.edu.cn

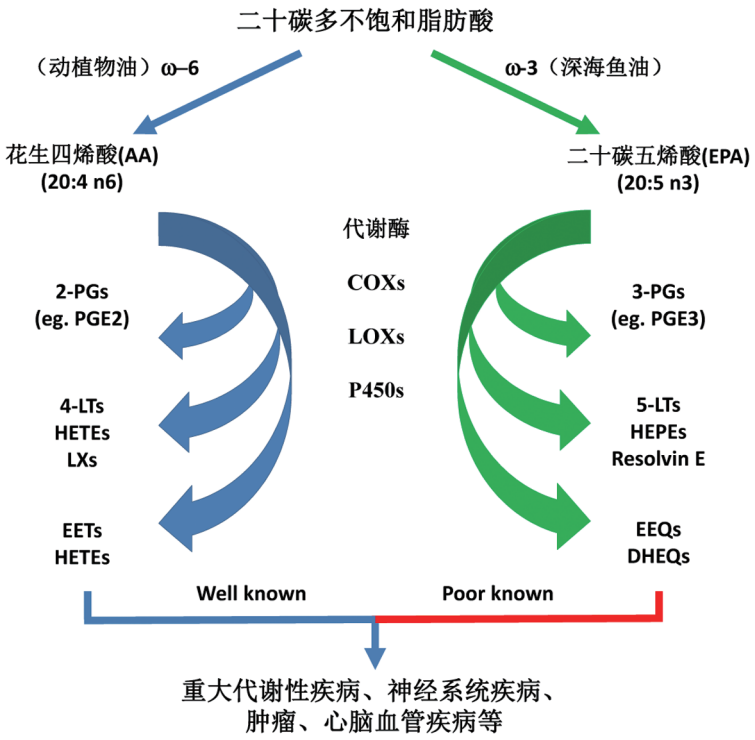

图 1. 二十碳多不饱和脂肪酸代谢及生物学作用

Fig. 1. Metabolism and biological effects of C20 polyunsaturated fatty acids (C20 PUFAs). AA: arachidonic acid; EPA: eicosapentaenoic acid; COXs: cyclooxygenases; LOXs: lipoxygenases; P450s: cytochrome P450 epoxygenses or ω hydroxylases; PGs: prostaglandins; LTs: leukotrienes; HETEs: hydroxyeicosatetraenoic acids; EETs: epoxyeicosatrienoic acids; HEPEs: hydroxyeicosapentaenoic acids; EEQs: epoxyeicosatetraenoic acids.

素钠已用于肺动脉高压的治疗[9]；抑制 COX-1/2 通路的非甾体类消炎药 (nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) 如阿司匹林和消炎痛 (吲哚美辛) 已成为临床使用最为广泛的药物；抑制 COX-2 的塞内昔布 (celecoxib) 除具有镇痛消炎作用外，也可能对结肠癌具有良好疗效[10, 11]。另外，重要的是代谢 AA 的三大代谢酶系统同样可对 EPA 和 DHA 等 ω-3 PUFA 实施催化作用，并产生包括 PGE3、PGI3、protectin、resolvin、maresin、oxylipin 和 EEQ 等脂质活性物质，这些代谢产物作用广泛而重要，可能是鱼油广泛保健作用的分子基础[12]。

过去十余年，我国学者在 AA 代谢领域取得了一系列重要进展，并在国际学术界产生了重要的影响。在国家科技部“973 重大蛋白质计划”和国家自然科学基金委员会重点基金等国家级项目的支持下，我国涌现了一批优秀的 AA 代谢研究团队，除了在 AA 代谢与机体重要生理功能调控研究方面打下了良好基础外，对 AA 三大通路与重大疾病发生、发展及治疗的关系方面也取得了一系列重要成果。本专辑特邀国内在 AA 代谢研究领域有重要建树的专家，系统介绍了各自研究领域的最新进展和研究成果，包括 7 篇综述和 7 篇研究论文。其中，天津医科大学朱毅教授和余鹰教授团队系统介绍了由 AA 和其它 PUFA 的代谢产物类二十烷酸的代谢组学研究方法和平台、血流剪切力对内皮细胞类二十烷酸代谢产物的影响、n-3 PUFA 代谢产物脂氧素 A_5 改善高同型半胱氨酸血症引起的肝脏脂肪变性的作用及机制、以及 9 种前列腺素受体 HA 标签小鼠的构建和鉴定[13–16]；华中科技大学同济医学院附属同济医院的汪道文教授团队全面介绍了 AA P450 表氧化酶和羟化酶通路与血管稳态调节及心血管疾病发生、发展的关系[17, 18]；首都医科大学附属安贞医院杜杰教授报道了 AA 脂氧酶代谢在血管钙化发生中的重要作用及 AA P450ω 羟化酶 *Cyp4a14* 基因敲除对骨骼肌损伤后再生的影响[19, 20]；哈尔滨医科大学药学院朱大岭教授就 15-LO/15-HETE 在缺氧性肺动脉高压中发挥的核心作用做了深入的介绍[21]；中国科学院遗传与发育生物学研究所王秀杰教授发

现了一批在扩张型心肌病并发心力衰竭患者的心肌组织中参与 AA 代谢调控且异常表达的 microRNAs [22]；华东师范大学医学与健康研究院张晓燕教授全面讨论了前列腺素 E2 对肾脏集合管水转运的调控作用，并报道了血管平滑肌细胞过表达人 PGE2 EP4 受体对血管紧张素 II 诱导高血压的改善作用 [23, 24]；大连医科大学医学科学研究院的陈丽红教授和管又飞教授系统介绍了前列腺素 E_2 合酶及其受体在心血管疾病中的作用和 AA 代谢与肝脏糖脂代谢稳态调控的关系 [25, 26]。

本专辑中上述关于 AA 代谢与健康维护及疾病发生关系的研究及进展对我们理解多种重要组织器官生理功能的调节及多种重大疾病的发生机制提供了新的思路和见解，也为包括心血管疾病、代谢性疾病和肾脏疾病在内的重大疾病治疗提供了新的干预靶点。此专辑的内容反映了我国学者在 AA 代谢领域的最新研究进展及与世界同行比肩的研究实力，相信该专辑的出版不仅会促进我国 AA 研究领域的进一步发展，也将有助于扩大我国 AA 研究在世界范围内的学术影响。

参考文献

1 Hartley P. On the nature of the fat contained in the liver, kidney, and heart: Part II. J Physiol 1909; 38: 353–374.

2 Martin SA, Brash AR, Murphy RC. The discovery and early structural studies of arachidonic acid. J Lipid Res 2016; 57(7): 1126–1132.

3 Hao CM, Breyer MD. Physiologic and pathophysiologic roles of lipid mediators in the kidney. Kidney Int 2007; 71(11): 1105–1115.

4 Wang B, Wu L, Chen J, Dong L, Chen C, Wen Z, Hu J, Fleming I, Wang DW. Metabolism pathways of arachidonic acids: mechanisms and potential therapeutic targets. Signal Transduct Target Ther 2021; 6(1): 94.

5 Capdevila JH, Wang W, Falck JR. Arachidonic acid monooxygenase: Genetic and biochemical approaches to physiological/pathophysiological relevance. Prostaglandins Other Lipid Mediat 2015; 120: 40–49.

6 Adili R, Hawley M, Holinstat M. Regulation of platelet function and thrombosis by omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids. Prostaglandins Other Lipid Mediat 2018; 139: 10–18.

7 Xu H, Du S, Fang B, Li C, Jia X, Zheng S, Wang S, Li Q, Su W, Wang N, Zheng F, Chen L, Zhang X, Gustafsson JÅ, Guan Y. VSMC-specific EP4 deletion exacerbates angiotensin II-induced aortic dissection by increasing vascular inflammation and blood pressure. Proc Natl Acad Sci U S A 2019; 116(17): 8457–8462.

8 Xu H, Fang B, Du S, Wang S, Li Q, Jia X, Bao C, Ye L, Sui X, Qian L, Luan Z, Yang G, Zheng F, Wang N, Chen L, Zhang X, Guan Y. Endothelial cell prostaglandin E2 receptor EP4 is essential for blood pressure homeostasis. JCI Insight 2020; 5(13): e138505.

9 Fan F, Tian H, Geng J, Deng J, Liu Y, Chen C, Zhang S, Zhang Y, Li J, Tian H, Dart AM, Zou Y. Mechanism of beraprost effects on pulmonary hypertension: contribution of cross-binding to PGE2 receptor 4 and modulation of O_2 sensitive voltage-gated K^+ channels. Front Pharmacol 2019; 9: 1518.

10 Cohen B, Preuss CV. Celecoxib. 2021 Feb 17. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. PMID: 30570980.

11 Frampton JE, Keating GM. Celecoxib: a review of its use in the management of arthritis and acute pain. Drugs 2007; 67(16): 2433–2472.

12 Harris WS, Tintle NL, Imamura F, Qian F, Korat AVA, Marklund M, Djoussé L, Bassett JK, Carmichael PH, Chen YY, Hirakawa Y, Küpers LK, Laguzzi F, Lankinen M, Murphy RA, Samieri C, Senn MK, Shi P, Virtanen JK, Brouwer IA, Chien KL, Eiriksdottir G, Forouhi NG, Geleijnse JM, Giles GG, Gudnason V, Helmer C, Hodge A, Jackson R, Khaw KT, Laakso M, Lai H, Laurin D, Leander K, Lindsay J, Micha R, Mursu J, Ninomiya T, Post W, Psaty BM, Risérus U, Robinson JG, Shadyab AH, Snetselaar L, Sala-Vila A, Sun Y, Steffen LM, Tsai MY, Wareham NJ, Wood AC, Wu JHY, Hu F, Sun Q, Siscovick DS, Lemaitre RN, Mozaffarian D; Fatty Acids and Outcomes Research Consortium (FORCE). Blood n-3 fatty acid levels and total and cause-specific mortality from 17 prospective studies. Nat Commun 2021; 12(1): 2329.

13 Bao QK (鲍乾坤), Zhang X, Zhu Y. Research progress of eicosanoid metabolomics in cardiovascular diseases. Acta Physiol Sin (生理学报) 2021; 73(4): 606–616 (in Chinese).

14 Zhao YJ (赵银娇), Liu L, Yao L, Zhu Y, Zhang X. Effect of shear stress on eicosanoid metabolism in endothelial cells by metabolomic approach. Acta Physiol Sin (生理学报) 2021; 73(4): 539–550 (in Chinese).

15 Song H (宋浩), Duan JJ, Li K, Yao L, Zhu Y. n-3 Polyunsaturated fatty acid attenuates hyperhomocysteinemia-induced hepatic steatosis by increasing hepatic LXA_5 content. Acta Physiol Sin (生理学报) 2021; 73(4): 551–558 (in Chinese).

16 Tao XX (陶西西), Wang B, Zuo SK, Yu Y. Identification of mouse lines with HA-tagged prostaglandin receptors. Acta Physiol Sin (生理学报) 2021; 73(4): 559–570 (in Chinese).

17 He ZW (何祚雯), Wang B, Chen C, Shi ZQ, Wang DW.

Endogenous protective effects of arachidonic acid epoxygenase metabolites, epoxyeicosatrienoic acids, in cardiovascular system. Acta Physiol Sin (生理学报) 2021; 73(4): 617–630 (in Chinese).

18 Lai JS (赖金胜), Chen C. The roles of cytochrome P450 metabolites of arachidonic acid in the regulation of vascular function. Acta Physiol Sin (生理学报) 2021; 73(4): 631–645 (in Chinese).

19 Han YC (韩迎春), Zhang JC, Zhang CC, Du J. Arachidonic acid Alox15/12-HETE signaling inhibits vascular calcification. Acta Physiol Sin (生理学报) 2021; 73(4): 571–576 (in Chinese).

20 Zhang CC (张聪聪), Han YC, Cheng NX, Du J. Effect of arachidonic acid cytochrome P450ω hydroxylase *Cyp4a14* gene knockout on skeletal muscle regeneration after injury. Acta Physiol Sin (生理学报) 2021; 73(4): 577–583 (in Chinese).

21 Yu H (于航), Ma C, Zhu DL. Role of 15-lipoxygenase/15-hydroxyeicosatetraenoic acid in hypoxic pulmonary arterial hypertension. Acta Physiol Sin (生理学报) 2021; 73(4): 646–656 (in Chinese).

22 Wang YL, Wang M, Wang XJ. Identification of dysregulated microRNAs involved in arachidonic acid metabolism regulation in dilated cardiomyopathy-mediated heart failure patients. Acta Physiol Sin (生理学报) 2021; 73(4): 584–596.

23 Li YY (李彧媛), Zhang XY. Role of prostaglandin E2 in the modulation of renal water transport. Acta Physiol Sin (生理学报) 2021; 73(4): 681–689 (in Chinese).

24 Xu H (徐虎), Wang SL, Bao CZ, Ye L, Guan YF, Zhang XY. Overexpression of human EP4 receptor in vascular smooth muscle cells attenuates angiotensin II-induced hypertension in mice. Acta Physiol Sin (生理学报) 2021; 73(4): 597–605 (in Chinese).

25 Liu M (刘敏), Guo MN, Chen LH. Research advances of prostaglandin E_2 synthases and receptors in cardiovascular diseases. Acta Physiol Sin (生理学报) 2021; 73(4): 665–680 (in Chinese).

26 Li S (李沙), Su W, Zhang XY, Guan YF. Arachidonic acid metabolism in liver glucose and lipid homeostasis. Acta Physiol Sin (生理学报) 2021; 73(4): 657–664 (in Chinese).