

## G 蛋白偶联受体 120 在心血管疾病中的机制及转化研究进展

代棠瑜<sup>1</sup> 钱海燕<sup>2</sup> 王蕾<sup>3</sup>

(1. 首都医科大学基础医学院, 北京 100069; 2. 首都医科大学附属北京安贞医院 国家心血管病临床医学研究中心 心内科冠心病中心二区, 北京 100029; 3. 首都医科大学公共卫生学院营养和食品卫生系 心血管重塑相关疾病教育部重点实验室 环境与衰老北京市重点实验室, 北京 100069)

**【摘要】** G 蛋白偶联受体 120 作为长链脂肪酸(尤其是  $\omega$ -3 多不饱和脂肪酸)的关键膜受体, 通过整合代谢、炎症及细胞稳态调控网络, 在心血管疾病中发挥多维度保护作用。本文系统综述了 G 蛋白偶联受体 120 的分子特征、组织分布及其双重信号转导机制(G 蛋白依赖与  $\beta$ -arrestin 依赖通路), 重点阐述其在心血管疾病中的病理生理学机制及转化研究进展, 并探讨其作为心血管疾病新兴治疗靶标的潜在应用价值及挑战。

**【关键词】** G 蛋白偶联受体 120; 游离脂肪酸受体 4; G 蛋白偶联受体信号转导; 心血管疾病; 病理生理学机制; 转化应用

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2026.02.013

### Mechanisms and Translational Research of G Protein-Coupled Receptor 120 in Cardiovascular Disease

DAI Tangu<sup>1</sup>, QIAN Haiyan<sup>2</sup>, WANG Lei<sup>3</sup>

(1. School of Basic Medical Sciences, Capital Medical University, Beijing 100069, China; 2. Department 2, Coronary Heart Disease Center, Department of Cardiology, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, National Clinical Research Center for Cardiovascular Diseases, Beijing 100029, China; 3. Department of Nutrition and Food Hygiene, School of Public Health, Capital Medical University, The Key Laboratory of Remodeling-Related Cardiovascular Diseases, Ministry of Education, Beijing Key Laboratory of Environmental and Aging, Beijing 100069, China)

**【Abstract】** The G protein-coupled receptor 120, a key membrane receptor for long-chain fatty acids (particularly  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acids), exerts multifaceted protective roles in cardiovascular diseases by coordinating metabolic, inflammatory, and cellular homeostatic regulatory networks. This article systematically reviews the molecular characteristics, tissue distribution, and dual signaling transduction mechanisms (G protein-dependent and  $\beta$ -arrestin-dependent pathways) of G protein-coupled receptor 120, focusing on elucidating its mechanisms in cardiovascular pathology and translational research advances. Additionally, it explores the potential applications and challenges of G protein-coupled receptor 120 as an emerging therapeutic target for cardiovascular diseases.

**【Keywords】** G protein-coupled receptor 120; Free fatty acid receptor 4; G protein-coupled receptor signal transduction; Cardiovascular disease; Pathophysiological mechanism; Translational application

游离脂肪酸受体(free fatty acid receptor, FFAR)属于 G 蛋白偶联受体(G protein-coupled receptor, GPCR)亚家族, 主要包括以下四种亚型: FFAR1、FFAR2、FFAR3 和 FFAR4<sup>[1]</sup>。本文主要阐述 FFAR4, 即 G 蛋白偶联受体 120 (G protein-coupled receptor 120, GPR120)在心血管疾病中的调控机制及转化研究进展。该受体主要被长链饱和及不饱和脂肪酸(C16~C22)激活, 尤其对  $\omega$ -3 多不饱和脂肪酸( $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acid,  $\omega$ -3 PUFA)具有高度敏

感性<sup>[2]</sup>。

#### 1 GPR120 的表达和生理功能

GPR120 作为典型的 GPCR, 具有 7 次跨膜结构域(TMD1~7), 其中位于 TMD2 顶端的 Arg99 和 TMD4 顶端的 Arg178 是关键活性位点<sup>[3]</sup>。人类 GPR120 存在两种剪接变体: 短亚型 GPR120S (UniProt: Q5NUL3-2) 和长亚型 GPR120L (UniProt: Q5NUL3)。二者的结构差异在于 GPR120L 的第三胞内环在 231~247 位氨基酸处存在一个 16 个氨基酸的插入片段, 这一关键的

**基金项目:**北京市自然科学基金本科生启研计划(24QY0336);“四大慢病”国家科技重大专项(2024zd0531200);首都医科大学引进人才科研启动经费

**通信作者:**王蕾, E-mail: lei.wang2@ccmu.edu.cn

结构差异决定了 GPR120S 与 GPR120L 具有不同的组织分布和信号转导特性<sup>[4]</sup>——GPR120S 在人体组织中分布较 GPR120L 更为广泛<sup>[5]</sup>;且 GPR120S 主要偶联  $G_q/G_{11}$  通路及  $\beta$ -arrestin 通路, GPR120L 只激活  $\beta$ -arrestin 通路<sup>[6]</sup>。

GPR120 在味蕾细胞、肠内分泌细胞、胰岛细胞、巨噬细胞和脂肪组织中表达,参与味觉、代谢及免疫等多种关键病理生理过程的调控<sup>[7]</sup>。在下丘脑区域, GPR120 的激活可通过调节神经肽表达参与能量代谢平衡和情绪调控,这一发现为代谢-神经精神疾病的共病机制提供了新见解<sup>[8]</sup>。味蕾细胞中 GPR120 介导的脂肪酸(fatty acid, FA)感知功能,构成“脂肪味觉”的分子基础<sup>[9]</sup>。在脂肪组织中, GPR120 促进白色脂肪细胞分化并调控脂质储存;在棕色/米色脂肪中,通过诱导解偶联蛋白 1 表达和成纤维细胞生长因子 21 分泌增强产热活性<sup>[10]</sup>。肠内分泌细胞中 GPR120 通过“肠-胰岛对话”机制,刺激胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 和缩胆囊素分泌,进而增强胰岛素释放和饱腹感<sup>[11]</sup>。GPR120 可通过抑制 RANKL 信号诱导的活性氧(reactive oxygen species, ROS)产生,阻断破骨细胞分化的关键信号,从而减少破骨细胞形成和骨吸收功能<sup>[12]</sup>。此外,巨噬细胞中 GPR120 通过 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号轴抑制炎症小体激活,降低代谢性炎症和胰岛素抵抗水平,进而改善炎症微环境及代谢稳态<sup>[13]</sup>。综上所述, GPR120 参与代谢性疾病、炎症性疾病和代谢性骨病等多器官功能调控<sup>[14]</sup>。

## 2 GPR120 信号转导途径

GPR120 激活后主要通过  $G_{\alpha_{q/11}}$  通路和  $\beta$ -arrestin2 通路调控生理及病理生理学过程<sup>[15]</sup>。

### 2.1 G 蛋白偶联通路

GPR120S 与配体结合后主要通过  $G_{\alpha_{q/11}}$  偶联激活磷脂酶 C $\beta$  (phospholipase C $\beta$ , PLC $\beta$ ), 催化磷脂酰肌醇-4, 5-二磷酸 (phosphatidylinositol-4, 5-bisphosphate, PIP<sub>2</sub>) 水解生成三磷酸肌醇 (inositol triphosphate, IP<sub>3</sub>) 和甘油二酯 (diacylglycerol, DAG)。其中, IP<sub>3</sub> 触发内质网钙库释放 Ca<sup>2+</sup>, 一方面驱动肠道 L 细胞 GLP-1 分泌, 另一方面通过激活脂肪细胞 PI3K-Akt 通路依赖性葡萄糖转运体 4 (glucose transporter type 4, GLUT4) 膜转位, 增强胰岛素敏感性<sup>[14, 16]</sup>; 而 DAG 则通过激活蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC)-胞外信号调节激酶 1/2 (extracellular signal-regulated kinase 1/2, ERK1/2) 级联抑制 NF- $\kappa$ B 信号转导途径, 下调促炎因子表达<sup>[8]</sup>。而  $G_{\alpha_i}$  信号转导途径通过抑制腺苷酸环化酶活性, 降低产胃泌素细胞内的环腺苷酸 (cyclic

adenosine monophosphate, cAMP) 水平, 减少胃泌素合成, 促进胰岛素分泌<sup>[17]</sup>。前脂肪细胞初级纤毛中的 GPR120 通过与  $G_{\alpha_s}$  偶联, 特异性结合二十二碳六烯酸 (docosahexaenoic acid, DHA) 等  $\omega$ -3 PUFA, 通过调控纤毛内 cAMP 动态平衡激活脂肪生成信号, 促进脂肪干细胞分裂和脂肪生成<sup>[18]</sup>。

### 2.2 $\beta$ -arrestin2 通路

GPR120L 介导  $\beta$ -arrestin2 依赖性信号转导途径发挥抗炎作用; 配体结合诱导 GPR120 C 端 Ser347/Ser350 位点发生 G 蛋白偶联受体激酶 6 (G protein-coupled receptor kinase, GRK6) 介导的磷酸化修饰, 特异性募集  $\beta$ -arrestin2 形成稳定复合物, 该复合物通过直接结合 TAK1 结合蛋白 1 (transforming growth factor- $\beta$  activated kinase-1-binding protein 1, TAB1) C 端结构域, 竞争性阻断 TAB1-TAK1 复合体组装, 从而抑制 TAK1 激酶活性及其下游 NF- $\kappa$ B 与 c-Jun 氨基端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 信号级联。这一机制可显著抑制巨噬细胞 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3) 炎症小体激活、ROS 生成及白细胞介素 (interleukin, IL)-1 $\beta$ /肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 等促炎因子分泌, 同时通过 TAK1 这一关键信号节点多维度调控 TLR4/TNF- $\alpha$  受体信号, 形成协同抗炎效应<sup>[14, 19]</sup>。在血管平滑肌细胞上, GPR120 可与  $\beta$ -arrestin2 形成复合物, 进而抑制下游 IL-6 和单核细胞趋化蛋白 1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) 的表达, 发挥抗炎作用; 而 SUMO 化的 GPR120, 其膜转位能力受损, 与  $\beta$ -arrestin2 的相互作用减弱, 导致抗炎信号被阻断<sup>[20]</sup> (见图 1)。

## 3 GPR120 在心血管疾病中的病理生理学机制

GPR120 调控心血管疾病的机制研究取得重要进展。

### 3.1 抗动脉粥样硬化

GPR120 通过多种途径调控动脉粥样硬化病理进程。在巨噬细胞功能调控方面, GPR120 激活可干预炎症反应与胆固醇代谢: (1) 通过诱导巨噬细胞向 M2 抗炎表型极化, 显著抑制 NLRP3 炎症小体活化, 降低 ROS 及 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  等促炎因子水平<sup>[21-22]</sup>; (2) 在 THP-1 和 RAW264.7 巨噬细胞中, GPR120 通过激活 PLC/Ca<sup>2+</sup>/CaMKK/AMPK 信号级联反应, 上调 ABCA1/ABCG1 表达以增强胆固醇逆向转运能力, 同时通过促进中性胆固醇酯水解酶和自噬相关蛋白 ULK1 介导的酸性胆固醇酯水解, 有效减少细胞内胆固醇酯蓄积, 抑制泡沫细胞形成<sup>[23]</sup>。特异性 GPR120 激动剂 TUG-891 在 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠模型中可重塑斑块内

巨噬细胞亚群平衡,表现为 M1 型巨噬细胞减少和 M2 型巨噬细胞比例升高,进而延缓动脉粥样硬化进展<sup>[21]</sup>。此外,血管内皮细胞在动脉粥样硬化进程中亦发挥重要作用,GPR120 激动剂 GW9508 可激活内皮

细胞上的 GPR120,促进核转录因子红系 2 相关因子 2 (nuclear factor-erythroid factor 2-related factor 2, Nrf2) 向细胞核内易位,通过抑制 ROS 产生发挥抗氧化作用,保护血管内皮细胞<sup>[24]</sup>。

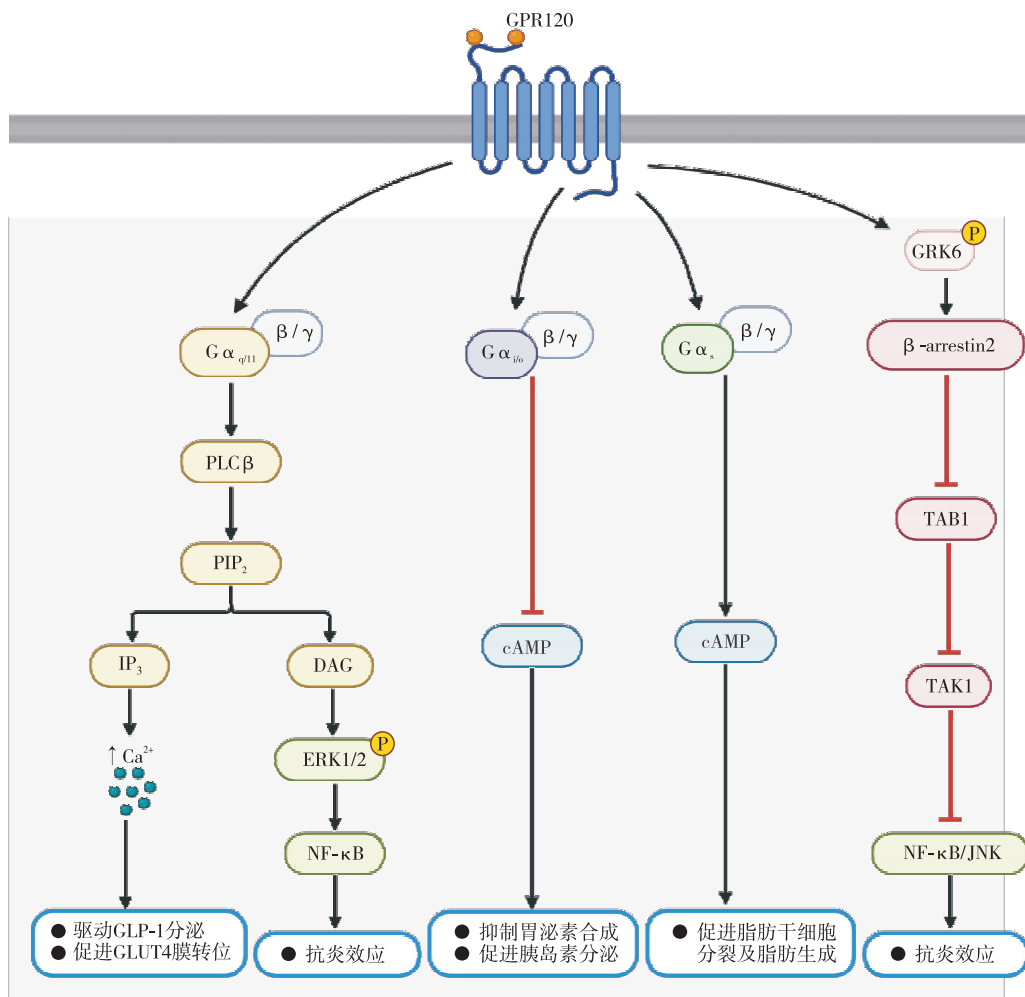


图 1 GPR120 介导的信号转导网络及其下游调控机制(使用 BioRender 绘制)

激活 GPR120 可抑制炎症通路,减少促炎因子释放,减少组织炎症性损伤及细胞凋亡<sup>[25-26]</sup>;但研究<sup>[27]</sup>发现 DHA 过度激活 GPR120 会破坏 Th17/Treg 淋巴细胞稳态,导致免疫失衡。这提示 GPR120 的炎症调节效应并非绝对单向,其最终作用方向可能取决于配体类型、局部浓度及其他信号分子的协同状态,靶向治疗心血管疾病需动态监测,以避免促炎转化风险。

### 3.2 抑制心脏重构

GPR120 与二十碳五烯酸 (eicosapentaenoic acid, EPA) 的相互作用可以抑制心肌成纤维细胞诱导的纤维化,进而改善心脏重构和舒张功能障碍<sup>[28]</sup>。在分子角度,ω-3 PUFA 通过激活 GPR120-Gq-PKC 信号轴,诱导内皮型一氧化氮合酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS) Ser1177 位点磷酸化,进而激活 eNOS/

cGMP/PKG 抗纤维化通路<sup>[29]</sup>。该通路通过以下途径抑制心室重塑:(1)下调 I 型/III 型胶原表达;(2)阻断成纤维细胞增殖及平滑肌肌动蛋白 α (smooth muscle actin α, α-SMA) 阳性肌成纤维细胞转化;(3)抑制 TGF-β1/Smad3 信号级联<sup>[29]</sup>。

### 3.3 改善心力衰竭

心力衰竭患者心肌组织 GPR120 呈下调趋势,GPR120 基因多态性(如 p. R270H 突变)与心脏离心性重构密切相关,携带此突变的男性患者左心室质量及左心室舒张末内径显著增加,心脏不良结局风险显著高于女性<sup>[30]</sup>。GPR120 激活后可特异性诱导 18-羟基二十碳五烯酸 (18-hydroxyeicosapentaenoic acid, 18-HEPE) 生成,并激活 cPLA2α 信号转导途径,上调血红素加氧酶-1 等抗氧化基因,减轻氧化应激损伤,保护心肌细胞;而 GPR120 敲除导致左室射血分数降低、心

肌纤维化面积增加,心力衰竭程度加重<sup>[30]</sup>。

### 3.4 抗心律失常

活化的 GPR120 通过  $\beta$ -arrestin2 信号内化及下游过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  (peroxisome-proliferator-activated receptor  $\gamma$ , PPAR $\gamma$ ) 磷酸化修饰,减少 NLRP3 炎症小体活化,降低 IL-1 $\beta$  和神经生长因子水平,抑制炎症反应和交感神经过度激活,减少去甲肾上腺素释放,改善心肌梗死后室性心动过速<sup>[31]</sup>;同时,GPR120 可激活下游抗氧化通路,增加心肌间隙连接蛋白 43 磷酸化水平,维持心肌细胞间电信号转导

的同步性,预防心肌梗死后心律失常<sup>[32]</sup>。

### 3.5 缓解代谢相关心血管损伤

基于高脂饮食小鼠模型的研究<sup>[33]</sup>显示,脂肪细胞中的 PPAR $\gamma$  信号转导途径与巨噬细胞中的 GPR120 信号转导途径可协同作用,改善脂肪细胞的胰岛素抵抗,提升胰岛素敏感性。另外,胰岛  $\delta$  细胞上的 GPR120 通过感知内源性 FA 配体油酸和亚油酸,抑制生长抑素 (somatostatin, SST) 分泌,进而促进胰岛  $\beta$  细胞的胰岛素分泌,改善胰岛炎症,维持胰岛稳态,减轻高糖诱导的血管氧化损伤及心肌能量代谢紊乱<sup>[34]</sup> (见图 2)。

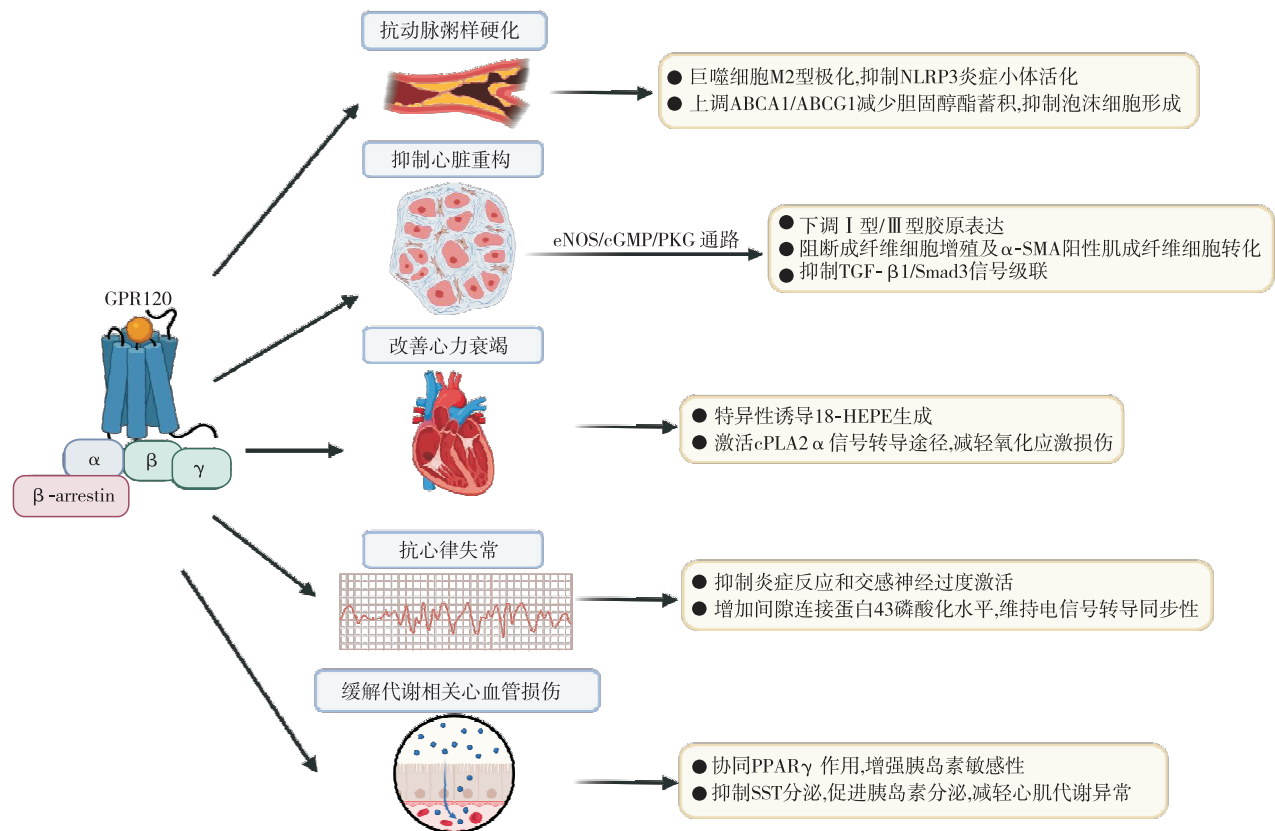


图 2 GPR120 在心血管疾病中的作用及机制 (使用 BioRender 绘制)

## 4 GPR120 相关药物研究进展

目前发现的 GPR120 激动剂主要包括 DHA、EPA 等天然激动剂以及 TUG-891、GPR120 化合物 A (GPR120 compound A, cpdA) 等<sup>[35]</sup>。GPR120 激动剂可改善啮齿动物的葡萄糖耐量、胰岛素和肠促胰素水平<sup>[36]</sup>,口服给予 AZ13581837 可升高 GLP-1 和胰岛素水平<sup>[37]</sup>。苯丙酸衍生的 GPR120 选择性激动剂 LXT34,可促进胰岛素分泌并抑制巨噬细胞炎症反应,有效改善 db/db 小鼠的慢性炎症和胰岛素抵抗<sup>[38]</sup>。

GPR120 的芳香氨基酸可以与不饱和 FA 双键形成  $\pi:\pi$  相互作用并通过识别不饱和 FA 特定位置的双键,将特异信号转导至不同下游信号转导途径从而发挥不同的生理功能,而且  $\omega$ -3 PUFA 或 TUG-891 刺激

的 GPR120 存在不同的偏好性信号特性,只有有益的  $\omega$ -3 PUFA (EPA/DHA) 能够激活  $G\alpha_s$  信号,为下一步开发靶向 GPR120 特异性小分子药物奠定基础<sup>[4]</sup>。胰岛中存在具有偏向性信号转导特性的内源性 FA-GPR120 回路,偏向  $\beta$ -arrestin2 的 GPR120 内源性激动剂能够改善糖尿病 db/db 小鼠的胰岛功能和葡萄糖代谢<sup>[34]</sup>。除合成药物外,肽类物质也可靶向特定疾病相关的蛋白质及信号转导途径发挥治疗作用<sup>[39]</sup>,有研究设计了可深入解析 GPR120-六肽相互作用内在机制的预测模型,并对新型潜在激动肽及其食物来源进行分级评估,为后续开发针对性药物和补剂提供支持<sup>[40]</sup>。

尽管临床前研究展现出良好前景,但目前尚无 GPR120 特异性激动剂进入大规模临床试验阶段。天

然激动剂虽然来源丰富,但靶向性不足,易与其他脂质受体(如 FFAR1/GPR40)发生交叉反应,导致脱靶效应;此外,它们存在显著的药代动力学缺陷,如快速代谢和组织分布波动大,难以精准递送。合成激动剂通过结构优化提高了受体选择性,却未能有效解决精确的组织靶向性问题;同时多数化合物口服生物利用度低、体内代谢不稳定,典型代表如 GPR120-IN-1 需  $-20^{\circ}\text{C}$  保存且血浆半衰期短,影响长期给药及药效持续作用。这些综合因素阻碍了 GPR120 激动剂的临床转化进程。

### 5 从机制研究到临床转化的挑战与展望

尽管 GPR120 在心血管疾病中的调控机制研究已取得显著进展,但 GPR120 激动剂临床转化仍面临诸多挑战与未解科学问题:(1)该受体存在显著的组织特异性信号转导特征,在心肌细胞主要通过 cPLA2 $\alpha$ /18-HEPE 通路发挥抗氧化应激作用,而在血管平滑肌细胞则优先通过抑制 TAK1/JNK 发挥抗炎效应。这种组织特异性的信号转导途径差异的分子基础尚未完全阐明;(2)配体选择性激活机制亟待解析,天然 PUFA(如 DHA、EPA)与合成激动剂(如 TUG-891)对 G 蛋白/ $\beta$ -arrestin 通路的偏向性激活模式存在显著差异,如何精准调控配体-受体相互作用以实现特定治疗目标仍需探索;(3)TUG-891 对于 GPR120 的选择性存在明显的种属差异,其对人类 GPR120 的激活效率低于小鼠受体,使得动物实验结果外推至人类需谨慎验证;(4)临床研究数据严重匮乏,截至 2025 年 7 月 10 日,在 ClinicalTrials.gov 上有关 GPR120 激动剂的临床试验极少,缺乏人类组织药效动力学验证及长期安全性证据。

未来研究方向应聚焦于以下方面:(1)开发具有高选择性和良好口服生物利用度的 GPR120 组织靶向激动剂,基于 GPR120L/S 结构差异设计特异性配体,如利用纳米载体或抗体偶联技术实现心脏/血管特异性递送,通过分子骨架修饰增强药物代谢稳定性,延长化合物血浆半衰期;(2)探索能偏向性激活抗炎通路的分子,对小分子化合物进行筛选,开发出安全有效的偏向性配体;(3)结合结构生物学和人工智能辅助设计等现代技术手段,利用人工智能辅助设计算法,预测化合物结合能力和活性,快速发现具有潜在活性的新型候选药物。

总之,GPR120 作为代谢-炎症-心血管交互网络的核心枢纽,其多靶点、多维度的调控特性为代谢性心血管疾病的精准治疗开辟了新途径。现有研究已初步揭示该受体通过抑制炎症、调控代谢、保护血管等机制发挥心血管保护作用,尽管目前仍存在组织特异

性信号转导机制不明、人群异质性显著等转化医学挑战,但随着受体结构生物学、精准医学等领域的突破,针对 GPR120 的靶向药物研发已展现出良好的临床应用前景。未来研究应着力于开发组织特异性激动剂,为心血管疾病患者提供更有效的个性化治疗策略。

### 参考文献

- [1] Lymperopoulos A, Suster MS, Borges JI. Short-chain fatty acid receptors and cardiovascular function[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(6):3303.
- [2] Zhang S, Roth BL. Sensing unsaturated fatty acids: insights from GPR120 signaling[J]. *Cell Res*, 2023, 33(9):657-658.
- [3] Carullo G, Mazzotta S, Vega-Holm M, et al. GPR120/FFAR4 pharmacology: focus on agonists in type 2 diabetes mellitus drug discovery[J]. *J Med Chem*, 2021, 64(8):4312-4332.
- [4] Mao C, Xiao P, Tao XN, et al. Unsaturated bond recognition leads to biased signal in a fatty acid receptor[J]. *Science*, 2023, 380(6640):eadd6220.
- [5] O'Connell TD, Murphy KA, Zhang N, et al. Signaling through free fatty acid receptor 4 attenuates cardiometabolic disease[J]. *Physiology (Bethesda)*, 2022, 37(6):311-322.
- [6] Zhang X, Guseinov AA, Jenkins L, et al. Structural basis for the ligand recognition and signaling of free fatty acid receptors[J]. *Sci Adv*, 2024, 10(2):eadj2384.
- [7] Samovski D, Jacome-Sosa M, Abumrad NA. Fatty acid transport and signaling: mechanisms and physiological implications[J]. *Annu Rev Physiol*, 2023, 85:317-337.
- [8] Nakajima S, Demers G, Machuca-Parra AI, et al. Central activation of the fatty acid sensor GPR120 suppresses microglia reactivity and alleviates sickness- and anxiety-like behaviors[J]. *J Neuroinflammation*, 2023, 20(1):302.
- [9] Yasumatsu K, Iwata S, Inoue M, et al. Fatty acid taste quality information via GPR120 in the anterior tongue of mice[J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2019, 226(1):e13215.
- [10] Schilperoot M, van Dam AD, Hoeke G, et al. The GPR120 agonist TUG-891 promotes metabolic health by stimulating mitochondrial respiration in brown fat[J]. *EMBO Mol Med*, 2018, 10(3):e8047.
- [11] Yasuda T, Harada N, Hatoko T, et al. Inhibition of GPR120 signaling in intestine ameliorates insulin resistance and fatty liver under high-fat diet feeding[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2023, 324(5):E449-E460.
- [12] Sithole C, Pieterse C, Howard K, et al. GPR120 inhibits RANKL-induced osteoclast formation and resorption by attenuating reactive oxygen species production in RAW264.7 murine macrophages[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(19):10544.
- [13] Yu H, Yang W, Huang J, et al. GPR120 induces regulatory dendritic cells by inhibiting HK2-dependent glycolysis to alleviate fulminant hepatic failure[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 13(1):1.
- [14] Kimura I, Ichimura A, Ohue-Kitano R, et al. Free fatty acid receptors in health and disease[J]. *Physiol Rev*, 2020, 100(1):171-210.
- [15] Xu Z, Shao Z. Dynamic mechanism of GPCR-mediated  $\beta$ -arrestin: a potential therapeutic agent discovery of biased drug[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1):283.
- [16] Jia X, Liu W. Vaccarin improves insulin sensitivity and glucose uptake in diet-induced obese mice via activation of GPR120-P13K/AKT/GLUT4 pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2022, 634:189-195.
- [17] Szukiewicz D. Potential therapeutic exploitation of G protein-coupled receptor 120 (GPR120/FFAR4) signaling in obesity-related metabolic disorders[J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(6):2501.
- [18] Hilgendorf KI, Johnson CT, Mezger A, et al. Omega-3 fatty acids activate ciliary

- FFAR4 to control adipogenesis[J]. *Cell*, 2019, 179(6):1289-1305. e21.
- [19] Duah M, Zhang K, Liang Y, et al. Immune regulation of poly unsaturated fatty acids and free fatty acid receptor 4[J]. *J Nutr Biochem*, 2023, 112:109222.
- [20] Yan CH, Liu HW, Tian XX, et al. AMPK $\alpha$ 2 controls the anti-atherosclerotic effects of fish oils by modulating the SUMOylation of GPR120 [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1):7721.
- [21] Kiepusa A, Stachyra K, Olszanecki R. Anti-atherosclerotic potential of free fatty acid receptor 4 (FFAR4) [J]. *Biomedicines*, 2021, 9(5):467.
- [22] Kiepusa A, Stachyra K, Wiśniewska A, et al. The anti-atherosclerotic action of FFAR4 agonist TUG-891 in ApoE-knockout mice is associated with increased macrophage polarization towards M2 phenotype [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(18):9772.
- [23] An T, Zhang X, Li H, et al. GPR120 facilitates cholesterol efflux in macrophages through activation of AMPK signaling pathway [J]. *FEBS J*, 2020, 287(23):5080-5095.
- [24] Liu R, Cheng F, Zeng K, et al. GPR120 agonist GW9508 ameliorated cellular senescence induced by ox-LDL [J]. *ACS Omega*, 2020, 5(50):32195-32202.
- [25] Li J, Tian Z, Zhang T, et al. Single-cell view and a novel protective macrophage subset in perivascular adipose tissue in T2DM [J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2024, 29(1):148.
- [26] Sung PH, Yeh JN, Yin TC, et al. Extracorporeal shockwave therapy rescued mouse critical limb ischemia via upregulating GPR120 against inflammation and promoting angiogenesis for restoring the blood flow in ischemic zone-experimental study [J]. *Int J Surg*, 2025, 111(3):2414-2429.
- [27] Zhao C, Zhou J, Meng Y, et al. DHA sensor GPR120 in host defense exhibits the dual characteristics of regulating dendritic cell function and skewing the balance of Th17/Tregs [J]. *Int J Biol Sci*, 2020, 16(3):374-387.
- [28] Lazzarin T, Martins D, Ballarin RS, et al. The role of omega-3 in attenuating cardiac remodeling and heart failure through the oxidative stress and inflammation pathways [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2023, 12(12):2067.
- [29] O'Connell TD, Block RC, Huang SP, et al.  $\omega$ -3-polyunsaturated fatty acids for heart failure: effects of dose on efficacy and novel signaling through free fatty acid receptor 4 [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2017, 103:74-92.
- [30] Murphy KA, Harsch BA, Healy CL, et al. Free fatty acid receptor 4 responds to endogenous fatty acids to protect the heart from pressure overload [J]. *Cardiovasc Res*, 2022, 118(4):1061-1073.
- [31] Wang CP, Lee CC, Wu DY, et al. Differential effects of EPA and DHA on PPAR $\gamma$ -mediated sympathetic innervation in infarcted rat hearts by GPR120-dependent and -independent mechanisms [J]. *J Nutr Biochem*, 2022, 103:108950.
- [32] Chen WT, Chen SY, Wu DW, et al. Effect of icosapent ethyl on susceptibility to ventricular arrhythmias in postinfarcted rat hearts: role of GPR120-mediated connexin43 phosphorylation [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(16):9267-9279.
- [33] Yang X, Li X, Hu M, et al. EPA and DHA differentially improve insulin resistance by reducing adipose tissue inflammation-targeting GPR120/PPAR $\gamma$  pathway [J]. *J Nutr Biochem*, 2024, 130:109648.
- [34] Du YQ, Sha XY, Cheng J, et al. Endogenous lipid-GPR120 signaling modulates pancreatic islet homeostasis to different extents [J]. *Diabetes*, 2022, 71(7):1454-1471.
- [35] Jin C, Chen H, Xie L, et al. GPCRs involved in metabolic diseases: pharmacotherapeutic development updates [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2024, 45(7):1321-1336.
- [36] Ghislain J, Poitout V. Targeting lipid GPCRs to treat type 2 diabetes mellitus—Progress and challenges [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2021, 17(3):162-175.
- [37] McCloskey AG, Miskelly MG, Flatt PR, et al. Pharmacological potential of novel agonists for FFAR4 on islet and enteroendocrine cell function and glucose homeostasis [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2020, 142:105104.
- [38] Yang L, Lei XT, Huang Q, et al. A novel GPR120-selective agonist promotes insulin secretion and improves chronic inflammation [J]. *Life Sci*, 2021, 269:119029.
- [39] Davenport AP, Scully CCG, de Graaf C, et al. Advances in therapeutic peptides targeting G protein-coupled receptors [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2020, 19(6):389-413.
- [40] Pedroni L, Perugino F, Magnaghi F, et al. Free fatty acid receptors beyond fatty acids: a computational journey to explore peptides as possible binders of GPR120 [J]. *Curr Res Food Sci*, 2024, 8:100710.

收稿日期:2025-06-12

## 投稿须知

1. 投稿请作者根据系统提示填写完整个人信息(基金项目及编号、单位、地址、邮编、手机号码、E-mail、研究方向等)。
2. 稿件请用 word 格式文件上传,格式参照系统首页投稿格式示例。
3. 文责自负,编辑部可对文稿做文字修改、删减或退请作者修改。投稿刊登后其版权归《心血管病学进展》编辑部。
4. 收到本刊回执 2 个月后未接到本刊录用通知,则稿件仍在审阅研究中,作者如需另投他刊,请先与本刊联系。请勿一稿多投。
5. 本刊已加入中国学术期刊光盘版及网络版等。凡在本刊发表的论文将自然转载其中,如作者有异议,请投稿时声明,否则本刊将视为作者同意。

本刊编辑部