

特异性促炎症消退介质在糖尿病血管病变中的研究进展

师雅 姜巍

(哈尔滨医科大学附属第一医院内分泌科, 黑龙江 哈尔滨 150000)

【摘要】 特异性促炎症消退介质(SPM)介导炎症消退过程,其生物作用包括减弱内皮细胞活化、阻断中性粒细胞外渗、调节免疫细胞功能、促进中性粒细胞凋亡及巨噬细胞吞噬作用等。慢性炎症是糖尿病(DM)及相关血管并发症的致病因素,SPM可促进炎症的消退并减轻DM的微血管和大血管并发症,有望成为治疗DM及其血管病变新的治疗靶点,现就近年来SPM在DM及其血管病变中的相关研究进展做一综述。

【关键词】 特异性促炎症消退介质;糖尿病血管病变;炎症

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2022.04.009

Specialized Pro-Resolving Lipid Mediator in Diabetic Vasculopathy

SHI Ya, JIANG Wei

(Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, Heilongjiang, China)

【Abstract】 The specialized pro-resolving lipid mediator (SPM) mediates the process of inflammation resolution, and it regulates multiple biological effects include decreasing endothelial cell activation, blocking neutrophil extravasation, regulating immune cell function, promoting neutrophil apoptosis and macrophage phagocytosis. Chronic inflammation is a pathogenic factor for diabetes mellitus (DM) and related vascular complications. SPM can promote the extinction of inflammation and reduce the complications of microvascular and macrovascular in DM, which is expected to become a new therapeutic target for DM and vascular diseases. This article reviews the recent progress of SPM in DM and its vasculopathy.

【Key words】 Specialized pro-resolving lipid mediator; Diabetic vasculopathy; Inflammation

糖尿病(diabetes mellitus, DM)及其相关血管并发症是全球性的公共卫生问题,给医疗保健系统带来了很大的经济负担,预计到2045年将有7亿人患DM^[1],同时,DM相关血管并发症的患病率和死亡率也在不断增加。DM的血管病变,包括大血管并发症和微血管并发症,大血管并发症是指糖尿病相关的动脉粥样硬化(diabetes-associated atherosclerosis, DAA),微血管并发症包括糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)、糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)、糖尿病周围神经病变(diabetic peripheral neuropathy, DPN)以及糖尿病心肌病(diabetic cardiomyopathy, DCM)。低度炎症参与DM及其血管并发症的发展^[2],由特异性促炎症消退介质(specialized pro-resolving lipid mediator, SPM)介导的炎症消退阶段的缺陷也可能参与DM及其相关血管并发症的病理生理

过程。研究发现炎症疾病的患者体内循环SPM的水平降低,这意味着炎症消退机制的失调^[3]。DM相关的炎症、新生血管形成、细胞凋亡和高凝状态会加剧动脉粥样硬化以及微血管并发症的发展。补充合成SPM及其衍生物可能具有降低血糖水平及其相关血管并发症疾病风险的重要治疗潜力^[4]。现对近年来SPM在DM及其血管病变方面的作用进行综述,旨在为临床治疗提供新的思路。

1 SPM的概述

SPM是由脂氧合酶、环氧化酶和细胞色素P450单加氧酶中的一种或多种代谢多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acid, PUFA)形成的一类细胞信号分子^[5]。最早在1974年, Serhan等发现人类中性粒细胞将花生四烯酸代谢为两种新的产物,分别是5,6,15-三羟基-7,9,11,13-二碳四烯酸和5,14,15-三羟基-

基金项目:国家重点研发计划资助项目(2018YFC1313902)

通信作者:姜巍, E-mail: zhjiangwei@aliyun.com

6,8,10,12-二碳四烯酸,现在分别被称为脂氧素 A4 (lipoxin A4, LXA4) 和脂氧素 B4 (lipoxin B4, LXB4), 之后的研究又陆续发现了多种新的 PUFA 代谢物, 这些 PUFA 代谢物被分类在一起, 称为 SPM^[6]。SPM 成员包括脂氧素 (lipoxin, LX)、消退素、保护素和 maresin (MaR)。LX 来自花生四烯酸, 消退素来自二十碳五烯酸、二十二碳五烯酸和二十二碳六烯酸, 保护素和 MaR 来自 n-3 二十二碳五烯酸和二十二碳六烯酸^[7]。炎症的消退被认为是由 SPM 介导的主动过程, SPM 具有抗炎和促炎症消退双重作用, 可能是导致炎症消退的关键。SPM 通过 G 蛋白偶联受体发挥作用, 迄今为止, 已鉴定出五种 SPM 受体, 分别为: LXA4 受体、趋化因子受体 1、白三烯 B4 受体、G 蛋白偶联受体 32 和 G 蛋白偶联受体 18^[8]。SPM 通过激活靶细胞上的同源受体, 在调节宿主对无菌和感染性损伤的免疫反应方面显示出有效的生物学作用, 可促进凋亡细胞和细胞碎片的摄取和清除, 调节白细胞运输至炎症部位并反调节促炎介质 (包括细胞因子和趋化因子) 的产生, 对炎症具有免疫抑制作用和免疫刺激作用 (清除凋亡细胞和微生物)^[9]。

2 SPM 与 DAA

DAA 是 DM 主要的并发症之一, DM、低度炎症和动脉粥样硬化之间具有很强的关联。动脉粥样硬化的发展是由多种因素驱动的, 包括炎症、胰岛素抵抗和高血糖。在 DM 中, 炎症信号会导致单核细胞募集到内膜, 然后在内膜中分化为巨噬细胞并摄取脂蛋白转化为脂质泡沫细胞, 最终导致泡沫细胞积聚在病变坏死核心^[10]。胰岛素抵抗会促进炎症状态和血脂异常, 导致高胰岛素血症情况下的斑块进展^[11], 胰岛素抵抗促进白细胞、平滑肌细胞和巨噬细胞的凋亡, 巨噬细胞的凋亡与细胞的吞噬清除缺陷有关, 平滑肌细胞的凋亡会导致纤维帽变薄, 从而促进斑块坏死。高血糖可直接导致内皮功能障碍、氧化应激、全身炎症加剧、晚期糖基化终末产物受体的激活、低密度脂蛋白氧化增加和内皮型一氧化氮合酶功能障碍, 还可间接导致血小板过度活跃^[12]。高血糖通过促进炎症表型加速动脉粥样硬化, DAA 的典型特征是坏死核心、纤维帽和血栓形成。DAA 进展的关键步骤可能被 SPM 减弱^[10], 包括内皮激活、增殖和迁移^[13]; 白细胞募集及激活; 泡沫细胞转化和坏死核心形成; 平滑肌细胞增殖和迁移。此外, 在 DM 小鼠中还发现 LXA4 能减少斑块的面积, 具有动脉粥样硬化保护作用^[13]。miRNA 失调也会导致 DM 和动脉粥样硬化的进展^[14],

let-7 miRNA 家族在调节炎症反应中起着关键作用, 对 DAA 具有保护作用, 体外实验中, 在平滑肌细胞中观察到 LXA4 具有诱导 let-7 水平修复的治疗潜力^[15]。在晚期动脉粥样硬化的动物模型中, SPM 已被证实可通过抑制炎症、增强胞吞作用和促进胶原帽厚度的增加来限制斑块进展^[16], 但在 DAA 中关于 SPM 的研究尚且不足, 有必要进一步研究 SPM 各成员在 DAA 中的作用。总之, SPM 通过多种途径限制 DAA 的发展, 可能为 DM 血管疾病的治疗提供一个新的靶点。

3 SPM 与 DN

DN 是 DM 的主要微血管并发症, 也是全球肾功能衰竭的主要原因, 40% 的 DM 患者发展为 DN^[1]。DN 的典型特征是肾小球和肾小管基底膜增厚、系膜扩张、微动脉瘤形成、细胞外基质积聚、肾小球和肾小管细胞损伤, 导致肾小球硬化和肾小管间质纤维化, 最终导致蛋白尿逐渐加重。人们越来越认识到氧化应激和炎症是 DN 的关键驱动因素, SPM 产生的缺陷可能是 DN 的基础。SPM 可能减弱 DN 炎症和纤维化的关键步骤^[17], 包括白细胞募集和激活, 肾小管上皮细胞因子的产生和去分化^[18], 内皮激活, 成纤维细胞对肌成纤维细胞激活, 足细胞消失, 巨噬细胞胞吞作用和巨噬细胞 M1 : M2, 系膜细胞活化和基质积累。在 DM 环境中, 肾小管上皮细胞暴露于巨噬细胞中会导致促炎状态的发展, 从而导致肾脏内的结构损伤。高血糖对肾脏中多种细胞包括足细胞、系膜细胞、内皮细胞、成纤维细胞和上皮细胞产生特定的毒性作用, 还会导致活性氧产生和炎症反应激活, 包括核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 和 JAK-STAT 信号通路激活和随后的下游细胞因子产生^[19]。体外研究发现 LXA4 能通过抑制与尿酸相关的还原型辅酶 II 氧化酶激活和随后的活性氧产生来减弱氧化应激的发展, 潜在机制涉及抑制 p47phox 从细胞质到膜的易位从而减弱还原型辅酶 II 氧化酶的合成^[1]。LXA4 对链脲佐菌素诱导的载脂蛋白 E 基因敲除的 DM 小鼠具有肾脏保护作用^[20]。LXA4 还可逆转已形成的 DN^[17], 在 DN 小鼠模型中, 确定了一系列受 LXA4 和 Benzo-LXA4 调节的转录物, 调节成熟血小板源性生长因子、NF- κ B、转化生长因子- β 1 (transforming growth factor- β 1, TGF- β 1) 和新的 DN 网络, 证明 LX 可逆转已建立的 DN 并支持促进炎症消退的治疗模式^[18]。在 DN 的小鼠模型中发现保护素 X 减轻了肾脏的纤维化和系膜扩张, 具有逆转已建立的终末期肾病损伤的潜力^[21]。对 LXA4 在 DN 中的潜在治疗作用的研究表明, 腹腔内注射 LX 可

减少小鼠模型中 DM 相关白蛋白尿、系膜扩张和细胞外基质积聚的发生,研究认为 LX 通过抑制促炎生物标志物包括肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、TGF- β 、血小板源性生长因子和 NF- κ B 发挥作用。炎症导致肾脏细胞和浸润细胞持续分泌促纤维化细胞因子和其他炎症介质,引发成纤维细胞增殖和上皮细胞去分化。LXA4 受体与几种与器官纤维化有关的受体激酶之间存在相互影响,包括 TGF- β 1 受体、血小板衍生生长因子受体和表皮生长因子受体, LX 有助于肾脏纤维化的减轻。腹腔注射 LXA4 通过靶向 TGF- β /Smad 信号传导并下调 DN 大鼠的血清 TNF- α 、白介素 (interleukin, IL)-6、IL-8 和 γ 干扰素抑制肾纤维化^[22]。不同类型的 SPM 发挥作用的途径不同,需在体内进行进一步研究,以确定不同类型 SPM 在治疗 DN 方面是否具有适用性。

4 SPM 与 DR

DR 是 DM 微血管并发症之一,在工作年龄人口中具有高患病率,也是工作年龄人群失明的主要原因^[23]。DR 发生发展的机制包括多元醇途径增加、己糖胺途径增加、氧化应激以及炎症等,炎症和内皮激活在 DR 的发生和进展中起着关键作用,DR 临床特征是微血管系统的进行性改变,导致视网膜缺血、新生血管形成、视网膜通透性改变和黄斑水肿^[24]。炎症在 DR 发病机制中的作用也在越来越多地被认识^[25],已在 DM 患者和实验性视网膜病变模型中观察到许多促炎细胞因子和趋化因子的增加。阻断促炎细胞因子 (如 TNF- α 、IL-6 和 IL-1) 的活性已在视网膜病变模型中显示出有益效果。高血糖症还会促使许多生长因子的表达增加,包括血管内皮生长因子和 TGF- β ,这些因子介导与 DR 相关的视网膜损伤。最近,研究了消退素 D1 (resolvin D1, RvD1) 对链脲佐菌素诱导的 DR 的影响,RvD1 可通过 LXA4 受体调节 NLR 家族 Pyrin 域蛋白 3 炎症小体和 NF- κ B 信号通路,从而改善高血糖诱导的氧化应激和炎症^[26]。研究^[27]发现具有抗 DM 作用的脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 在调节促炎和抗炎细胞因子中发挥作用,低水平的 BDNF 与 DR 的发展有关。血管内皮生长因子水平增加和 BDNF 水平降低与 miRNA 的失调有关,RvD1 可调节相关 miRNA 的表达^[28]。LX、Rv 和保护素在预防和管理 DM 性黄斑水肿和视网膜病变方面具有有益作用^[29]。SPM 通过抗炎、抗凋亡和抗氧化应激等途径在 DR 中发挥作用,其具体机制还需进一步研究。总体而言,SPM 是未来治

疗 DR 有希望的靶点。

5 SPM 与 DPN

约有一半的 DM 患者会合并 DPN,其中 1/4 可能会出现慢性疼痛,某些人群中下肢截肢的终生风险为 15%。DPN 病因复杂,可能涉及动脉粥样硬化血管疾病、微血管病变和自身免疫机制等。添加外源性 RvD1 可逆转 DM 引起的神经传导速度缺陷,也能改善感觉神经传导速度^[30]。在 DM 中,高血糖和相关活性物质的产生可直接增加疼痛信号并激活感觉神经元,或这种影响是间接的,由线粒体损伤和炎症增强介导。此外,中枢神经系统的疼痛处理在疼痛的 DPN 中受到损害,这与中枢敏化和功能失调的疼痛调节有关^[31]。消退素 E1 (resolvin E1, RvE1) 可抑制周围神经损伤后的神经性疼痛,其机制可能为抑制小胶质细胞信号的传导^[20]。然而,有关 SPM 在 DPN 及疼痛性 DPN 中的研究不足,未来的研究需进一步阐明 SPM 在 DPN 中作用及途径。针对抗炎和 SPM 可能为预防和治疗 DPN 提供新的选择。

6 SPM 与 DCM

DCM 是 DM 微血管病并发症,是由高血糖及胰岛素抵抗等引起的心脏微血管病变和心肌代谢紊乱,导致心肌纤维化、心室肥大、收缩和/或舒张功能障碍,最终可诱发心力衰竭、心律失常、心源性休克和猝死,晚期死亡率高^[32]。DM 小鼠模型中观察到保护素 X 可预防心脏功能障碍,保护心脏功能,提高存活率^[21]。DCM 一直缺乏有效治疗,SPM 在 DM 及相关血管疾病中展现出的抗炎、促炎症消退作用可能成为 DCM 的干预措施以及潜在的未来治疗方法。

7 未来与展望

SPM 在临床前动物模型中显示出对 DM 及其并发症的治疗潜力,可能是未来 DM 相关动脉粥样硬化、肾脏疾病和视网膜病变的新型治疗方法。然而,SPM 的合成途径复杂且化学性质不稳定,容易发生代谢失活,开发出稳定的 SPM 类似物仍面临挑战。目前的研究中,阿司匹林诱导性 LXA4 和相对稳定的 LXB4 类似物 15R/S-甲基 LXB4 降低了婴儿湿疹的严重程度^[33];吸入 LXA4 降低了哮喘患者白三烯 C4 引发的支气管刺激^[34];使用 RvE1 类似物来治疗各种眼病的研究正在进行中^[34];RvE1 和 MaR1 治疗神经退行性疾病和听力损失也处在临床开发研究中^[35]。未来需进一步研究 SPM 在 DM 及其并发症中的作用机制,明确不同种类的 SPM 的应用效果,进行下一步临床试验研究,对未来 DM 及其并发症的临床治疗提供新方向。

参 考 文 献

- [1] Charlton A, Garzarella J, Jandeleit-Dahm KAM, et al. Oxidative stress and inflammation in renal and cardiovascular complications of diabetes[J]. *Biology*, 2020, 10(1):18.
- [2] Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, et al. Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(17):6275.
- [3] Recchiuti A, Mattoscio D, Isopi E. Roles, actions, and therapeutic potential of specialized pro-resolving lipid mediators for the treatment of inflammation in cystic fibrosis[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10:252.
- [4] Climax J, Newsome PN, Hamza M, et al. Effects of epeleuton, a novel synthetic second-generation n-3 fatty acid, on non-alcoholic fatty liver disease, triglycerides, glycemic control, and cardiometabolic and inflammatory markers[J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(16):e016334.
- [5] Duan J, Song Y, Zhang X, et al. Effect of ω -3 polyunsaturated fatty acids-derived bioactive lipids on metabolic disorders[J]. *Front Physiol*, 2021, 12:646491.
- [6] Perez-Hernandez J, Chiurchiù V, Perruche S, et al. Regulation of T-cell immune responses by pro-resolving lipid mediators[J]. *Front Immunol*, 2021, 12:768133.
- [7] Serhan CN. Discovery of specialized pro-resolving mediators marks the dawn of resolution physiology and pharmacology[J]. *Mol Aspects Med*, 2017, 58:1-11.
- [8] Park J, Langmead CJ, Riddy DM. New advances in targeting the resolution of inflammation: implications for specialized pro-resolving mediator GPCR drug discovery[J]. *ACS Pharmacol Transl Sci*, 2020, 3(1):88-106.
- [9] Souza PR, Marques RM, Gomez EA, et al. Enriched marine oil supplements increase peripheral blood specialized pro-resolving mediators concentrations and reprogram host immune responses: a randomized double-blind placebo-controlled study[J]. *Circ Res*, 2020, 126(1):75-90.
- [10] de Gaetano M, McEvoy C, Andrews D, et al. Specialized pro-resolving lipid mediators: modulation of diabetes-associated cardio-, reno-, and retino-vascular complications[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9:1488.
- [11] Beverly JK, Budoff MJ. Atherosclerosis: pathophysiology of insulin resistance, hyperglycemia, hyperlipidemia, and inflammation[J]. *J Diabetes*, 2020, 12(2):102-104.
- [12] Bays HE, Taub PR, Epstein E, et al. Ten things to know about ten cardiovascular disease risk factors[J]. *Am J Prev Cardiol*, 2021, 5:100149.
- [13] Brennan EP, Mohan M, McClelland A, et al. Lipoxins protect against inflammation in diabetes-associated atherosclerosis[J]. *Diabetes*, 2018, 67(12):2657-2667.
- [14] Yuan T, Yang T, Chen H, et al. New insights into oxidative stress and inflammation during diabetes mellitus-accelerated atherosclerosis[J]. *Redox Biol*, 2019, 20:247-260.
- [15] Brennan E, Wang B, McClelland A, et al. Protective effect of let-7 miRNA family in regulating inflammation in diabetes-associated atherosclerosis[J]. *Diabetes*, 2017, 66(8):2266-2277.
- [16] Fredman G, Tabas I. Boosting inflammation resolution in atherosclerosis: the next frontier for therapy[J]. *Am J Pathol*, 2017, 187(6):1211-1221.
- [17] Brennan E, Kantharidis P, Cooper ME, et al. Pro-resolving lipid mediators: regulators of inflammation, metabolism and kidney function[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2021, 17(11):725-739.
- [18] Brennan EP, Mohan M, McClelland A, et al. Lipoxins regulate the early growth response-1 network and reverse diabetic kidney disease[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2018, 29(5):1437-1448.
- [19] Sifuentes-Franco S, Padilla-Tejeda DE, Carrillo-Ibarra S. Oxidative stress, apoptosis, and mitochondrial function in diabetic nephropathy[J]. *Int J Endocrinol*, 2018, 2018:1875870.
- [20] Roh J, Go EJ, Park JW, et al. Resolvins: potent pain inhibiting lipid mediators via transient receptor potential regulation[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8:584206.
- [21] Perazza LR, Mitchell PL, Lizotte F, et al. Fish oil replacement prevents, while docosahexaenoic acid-derived protectin DX mitigates end-stage-renal-disease in atherosclerotic diabetic mice[J]. *FASEB J*, 2021, 35(5):e21559.
- [22] Bai Y, Wang J, He Z, et al. Mesenchymal stem cells reverse diabetic nephropathy disease via lipoxin A4 by targeting transforming growth factor β (TGF- β)/smad pathway and pro-inflammatory cytokines[J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25:3069-3076.
- [23] Qiu X, Wang X, Hong P, et al. Retinal blood oxygen saturation and vascular endothelial growth factor-A in early diabetic retinopathy: a protocol for systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(24):e20562.
- [24] Storti F, Pulley J, Kuner P, et al. Circulating biomarkers of inflammation and endothelial activation in diabetic retinopathy[J]. *Transl Vis Sci Technol*, 2021, 10(12):8.
- [25] Rubsam A, Parikh S, Fort PE. Role of inflammation in diabetic retinopathy[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(4):942.
- [26] Yin Y, Chen F, Wang W, et al. Resolvin D1 inhibits inflammatory response in STZ-induced diabetic retinopathy rats: possible involvement of NLRP3 inflammasome and NF-kappaB signaling pathway[J]. *Mol Vis*, 2017, 23:242-250.
- [27] Le YZ, Xu B, Chucair-Elliott AJ, et al. VEGF mediates retinal Müller cell viability and neuroprotection through BDNF in diabetes[J]. *Biomolecules*, 2021, 11(5):712.
- [28] Platania CBM, Maisto R, Trotta MC, et al. Retinal and circulating miRNA expression patterns in diabetic retinopathy: an in silico and in vivo approach[J]. *Br J Pharmacol*, 2019, 176(13):2179-2194.
- [29] Dobrian AD, Morris MA, Taylor-Fishwick DA, et al. Role of the 12-lipoxygenase pathway in diabetes pathogenesis and complications[J]. *Pharmacol Ther*, 2019, 195:100-110.
- [30] Coppey L, Davidson E, Shevalye H, et al. Progressive loss of corneal nerve fibers and sensitivity in rats modeling obesity and type 2 diabetes is reversible with omega-3 fatty acid intervention: supporting cornea analyses as a marker for peripheral neuropathy and treatment[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2020, 13:1367-1384.
- [31] Ye D, Fairchild TJ, Vo L, et al. Painful diabetic peripheral neuropathy: role of oxidative stress and central sensitisation[J]. *Diabet Med*, 2022, 39(1):e14729.
- [32] Sharma A, Mah M, Ritchie RH, et al. The adiponectin signalling pathway—A therapeutic target for the cardiac complications of type 2 diabetes? [J]. *Pharmacol Ther*, 2022, 232:108008.
- [33] Wu SH, Chen XQ, Liu B, et al. Efficacy and safety of 15(R/S)-methyl-lipoxin A(4) in topical treatment of infantile eczema[J]. *Br J Dermatol*, 2013, 168(1):172-178.
- [34] Basil MC, Levy BD. Specialized pro-resolving mediators: endogenous regulators of infection and inflammation[J]. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16(1):51-67.
- [35] Serhan CN, Chiang N, Dalli J. The resolution code of acute inflammation: novel pro-resolving lipid mediators in resolution[J]. *Semin Immunol*, 2015, 27(3):200-215.

收稿日期:2021-11-07