

## 基于 5-脂氧合酶代谢通路的中药复方 干预动脉粥样硬化炎症的新思路

周铭涛 郭琰

(云南省药物研究所 云南省中药和民族药新药创制企业重点实验室, 云南 昆明 650111)

**【摘要】** 动脉粥样硬化(AS)是一种慢性炎症性病理过程,具有慢性炎症的“共同点”,即炎症消散的缺失和炎症介质的持续释放。抗炎一直是防治 AS 的有效途径,而促炎症消散则是近年来研究的热点,但很少有兼顾二者研究的报道,主要原因还是炎症介质和促炎症消散介质一般都由不同的信号通路所介导。5-脂氧合酶代谢产物白三烯  $B_4$  ( $LTB_4$ ) 和脂氧素(LX)在 AS 炎症中具有截然相反的作用特点。现系统阐述  $LTB_4$  和 LX 在 AS 炎症中的表达及作用机制,再结合中药复方的多靶点多途径的整合调节作用,从抗炎和促炎症消散两方面干预 AS 炎症更具有优势,为中药复方干预 AS 炎症提供一种可能的理论依据和研究新思路。

**【关键词】** 动脉粥样硬化;5-脂氧合酶;白三烯  $B_4$ ;脂氧素;中药复方

**【DOI】**10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.04.014

## A New Idea of Chinese Herbal Compound in the Treatment of Atherosclerotic Inflammation Based on 5-Lipoxygenase Metabolic Pathway

ZHOU Mingtao, GUO Yan

(Yunnan Institute of Materia Medica, Yunnan Province Company Key Laboratory for TCM and Ethnic Drug of New Drug Creation, Kunming 650111, Yunnan, China)

**【Abstract】** As a chronic inflammatory disease of blood vessel, atherosclerosis (AS) has a “common ground” of the chronic inflammation. It includes the lack of pro-resolving mediators and the sustained release of inflammatory mediators. Anti-inflammatory is an effective way to prevent AS. And recent studies have found that the absence of inflammation resolution is also an important factor in the formation of AS. However, there are few reports on both studies. The main reason is that inflammatory mediators and pro-resolving mediators are generally mediated by different signal pathways. The 5-lipoxygenase metabolites leukotriene  $B_4$  ( $LTB_4$ ) and lipoxin (LX) have diametrically opposite characteristics in AS inflammation. This paper systematically describes the expression and mechanism of  $LTB_4$  and LX in AS inflammation, and traditional Chinese medicine compound is more advantageous to intervene in AS inflammation from the aspects of anti-inflammatory and inflammation resolution. It can provide a possible theoretical basis and new ideas for the treatment of AS inflammation with Chinese medicine compound.

**【Key words】** Atherosclerosis; 5-lipoxygenase; Leukotriene  $B_4$ ; Lipoxin; Chinese herbal compound

心脑血管疾病的患病率和死亡率一直处于持续上升状态,动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是发生急性心脑血管事件的病理基础,而目前 AS 的发病机制和确切病因尚未十分明确,现较为公认的是“炎症-损伤-反应”学说。

炎症是机体对外来入侵物的一种保护性反应,一个完整的炎症过程包括促炎期和炎症消散期。促炎期是当机体组织受损或微生物入侵时,机体释放促炎介质,在趋化因子和黏附因子的作用下,单核细胞进入受损部位分化成巨噬细胞,巨噬细胞吞噬并杀死外

来入侵物,其后进入炎症消散期,在促消散介质的作用下,巨噬细胞将凋亡细胞吞噬清除,此过程也称为胞葬作用,并随淋巴排出炎症部位,恢复机体的稳态平衡。但当促炎介质分泌过多,导致机体长期处于炎症状态,炎症消散不足进而形成慢性炎症<sup>[1]</sup>。普遍认为 AS 是一种发生在血管壁的慢性炎症性病理过程,具有慢性炎症的“共同点”,即炎症介质的持续释放和促炎症消散的缺失。抗炎(抑制炎症介质的释放)一直是防治 AS 的有效途径,而促炎症消散则是近年来研究的热点。内源性促炎症消散介质和促炎介质失

基金项目:云南省重大科技专项(生物医药)(2019ZF016)

通信作者:郭琰, E-mail: guoyan1@ynby.cn

衡是 AS 斑块形成的重要原因。抑制炎症介质的释放、促进炎症消散和恢复机体的稳态平衡是治疗 AS 的关键。但由于炎症介质和促炎症消散介质一般都由不同的信号通路所介导,单靶点药物可能无法做到双方面的兼顾,而中药复方的多成分、多途径、多靶点的作用特点可能更具优势。5-脂氧合酶(5-lipoxygenase, 5-LOX)代谢产物白三烯  $B_4$  (leukotriene  $B_4$ ,  $LTB_4$ ) 和脂氧素 (lipoxin, LX) 具有相反的作用特点,为中药复方抗炎和促炎症消散的理论提供了依据。本文从 5-LOX 代谢产物的角度出发,系统总结了  $LTB_4$  和 LX 在 AS 炎症进程中的作用机制,从一条通路出发,以慢性炎症两个方面(促炎和炎症消散)的角度探讨中药复方防治 AS 的可能作用途径和新思路。

### 1 5-LOX 与 AS

花生四烯酸(arachidonic acid, AA)代谢通路是体内一条重要的炎症通路,对 AS 炎症具有显著的调节作用。生长因子和细胞因子活化磷脂酶,活化后的磷脂酶类可催化细胞膜磷脂产生 AA,随后 AA 可在不同代谢酶的作用下合成具有不同生物学效应的脂质介质<sup>[2]</sup>。在这个过程中至少有 3 种代谢酶参与了 AA 的代谢:细胞色素 P450 酶,脂氧合酶(lipoxygenase, LOX)和环氧合酶(cyclooxygenase, COX),组织和细胞类型决定了何种代谢酶参与 AA 代谢。有意义的是,经 LOX 代谢合成的脂质介质  $LTB_4$  (促炎介质)和 LX (促炎症消散介质)在 AS 炎症中具有相反的生物学活性<sup>[3]</sup>,而 5-LOX 是二者合成的关键酶<sup>[4]</sup>。因此,调节 5-LOX 在细胞中的活性及表达对 LX 和  $LTB_4$  的合成具有决定性作用。

5-LOX 表达于白细胞、B 淋巴细胞、肥大细胞、单核/巨噬细胞、树突状细胞和粒细胞<sup>[5]</sup>等。在 AS 巨噬细胞源性泡沫细胞中,转化生长因子- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )可上调 5-LOX 表达,在树突状细胞源性泡沫细胞中,集落刺激因子亦可上调 5-LOX 的表达<sup>[6]</sup>。

5-LOX 虽说是合成 LX 和  $LTB_4$  的关键酶,但到底合成哪一类与 5-LOX 在细胞中的活化有关。在细胞未受到刺激时,5-LOX 主要表达于细胞核质和胞质中<sup>[7]</sup>。但当细胞受到刺激时,5-LOX 被活化,活化后的 5-LOX 从核质和胞质中转移到细胞核的核膜上,与核膜上的 AA 反应生成  $LTB_4$ ,这也是  $LTB_4$  合成的唯一途径。有文献<sup>[8]</sup>报道 5-LOX 的活化与其在细胞内的磷酸化和  $Ca^{2+}$  浓度有关。5-LOX 的磷酸化主要依赖于 ERK1/2、PKA、CaMK II 和 p38 MAPK 等信号通路,ERK1/2、CaMK II 和 p38 MAPK 信号通路的活化可促进 5-LOX 转移至细胞膜的核膜上而合成  $LTB_4$ ,而

PKA 信号通路的激活则可抑制 5-LOX 转移至核膜,进而促进 LX 的合成<sup>[9-11]</sup>。

### 2 5-LOX 促炎代谢产物 $LTB_4$ 与 AS

$LTB_4$  是重要的促炎脂质介质和炎症趋化因子,表达于肥大细胞、巨噬细胞和粒细胞,在血小板、平滑肌细胞和内皮细胞中亦有分布。在  $LTB_4$  的生物合成中,5-LOX 是其限速酶。AA 与 5-LOX 激活蛋白(5-lipoxygenase activating protein, FLAP)结合,再与转移到核膜上的 5-LOX 反应,氧化合成白三烯  $A_4$  (leukotriene  $A_4$ ,  $LTA_4$ ),  $LTA_4$  是不稳定产物,立即在  $LTA_4$  水解酶(leukotriene  $A_4$  hydrolase,  $LTA_4H$ )的作用下生成  $LTB_4$ <sup>[12-13]</sup>。 $LTB_4$  在体内存在着两种特异性受体 BLT1 和 BLT2,均为 G 蛋白偶联受体,BLT1 受体主要表达于巨噬细胞、中性粒细胞和淋巴细胞,BLT2 受体在全身各组织中均有表达,但  $LTB_4$  与 BLT1 具有高亲和力,与 BLT2 呈现低亲和力<sup>[14-15]</sup>, $LTB_4$  与其特异性受体结合而发挥相应的生物学活性。

在生物活性方面, $LTB_4$  对多种炎症性细胞均具有趋化诱导作用,是导致 AS 形成的重要趋化因子和致炎因子<sup>[16]</sup>。文献报道,5-LOX、FLAP 和  $LTA_4H$  在 AS 的粥样硬化病变处均处于高表达状态。在低密度脂蛋白受体基因敲除( $LDLR^{-/-}$ )和载脂蛋白 E 基因敲除( $ApoE^{-/-}$ )的 AS 小鼠模型中, $LTB_4$  受体抑制剂可显著下调 AS 斑块面积;在 AS 炎症中, $LTB_4$  可上调尿激酶型纤维蛋白酶原激活剂、集落刺激因子、骨桥蛋白、清道夫受体 CD36 和趋化因子 CCL2 的表达<sup>[17]</sup>。值得一提的是, $LTB_4$  与 CCL2 的相互作用是一个阳性反馈回路:首先, $LTB_4$  可上调 CCL2 的表达,促进单核/巨噬细胞的聚集;其次,CCL2 亦可活化 AA 代谢通路,合成更多的  $LTB_4$ 。此外, $LTB_4$  和 CD36 的相互作用亦构成一个阳性反馈回路,一方面, $LTB_4$  可上调 CD36 的表达,促进单核/巨噬细胞对氧化型低密度脂蛋白(oxidized low-density lipoprotein, ox-LDL)的吸收而形成泡沫细胞;另一方面,CD36 也可促进趋化因子的产生而诱导  $LTB_4$  的合成<sup>[18]</sup>。

在机制调节方面, $LTB_4$  通过活化 NF- $\kappa$ B、JNK/MAPK 和 ERK1/2 等信号通路而上调单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)的表达<sup>[19]</sup>;通过活化 p38 MAPK 信号通路而上调 CD36 的表达<sup>[20]</sup>;  $LTB_4$  还可促进超氧阴离子的生成和激活磷脂酶 D。此外,BLT1 受体可抑制腺苷酸环化酶(adenylate cyclase, AC)的活性,进而阻断 cAMP-PKA 信号通路。

### 3 5-LOX 促炎症消散代谢产物 LX 与 AS

LX 具有促炎症消散和抗炎的双重作用,被誉为炎

症的“刹车信号”<sup>[21]</sup>。在生物合成方面,AA 可在多个 LOX 的催化下,跨细胞作用而产生 LX。目前,LX 根据其分子结构羟基的位置和构象不同分为四种:15-epi-LXA<sub>4</sub>、15-epi-LXB<sub>4</sub>、LXA<sub>4</sub> 和 LXB<sub>4</sub><sup>[22]</sup>。LX 的特异性受体——脂氧素 A<sub>4</sub> 受体 (lipoxin A<sub>4</sub> receptor, ALXR) 属于 G 蛋白偶联受体,由于在 DNA 水平上,甲酰化肽受体 (formyl peptide receptor, FPR) 与 ALXR 有着序列同源性,LX 受体因此也被称为 ALXR/FPR2。ALXR 存在于人体多种细胞中,包括成纤维细胞、T 细胞、单核/巨噬细胞等,LX 与其特异性受体结合而发挥相应的生物学活性<sup>[23-24]</sup>。

在生物活性方面,LX 在 AS 的防治中发挥了重要作用。文献报道,LX 可抑制脂多糖诱导的 CD11/CD18 的表达和白细胞介素 (interleukin, IL)-8 的释放;可抑制肿瘤坏死因子- $\alpha$  诱导的 IL-1 $\beta$  的表达和超氧阴离子的释放;可抑制 IL-1 $\beta$  诱导的基质金属蛋白酶的表达;可下调趋化因子 MCP-1、血管细胞黏附因子-1 和细胞间黏附因子-1 的表达;此外,LX 还能上调抗炎因子 TGF- $\beta$ 、IL-13、IL-10 和 IL-4 的释放<sup>[25]</sup>。以上生物活性主要体现 LX 的抗炎作用,而在促炎症消散方面,LX 能促进树突状细胞和巨噬细胞从炎症病灶处排出;能促进巨噬细胞 (M1) 向巨噬细胞 (M2) 的转化;能抑制中性多形核白细胞向内皮细胞的迁移与黏附;促进组织修复,调节机体的稳态平衡<sup>[26]</sup>。

在抗炎机制调节方面,LX 能抑制血管内皮生长因子诱导的 p38 MAPK 信号通路的表达;可抑制脂多糖诱导的活化蛋白-1 和 NF- $\kappa$ B 信号通路的活化;通过与 TGF- $\beta$  结合而抑制 ERK 和 PI3K/Akt 信号通路的活性。在促炎症消散机制调节方面,LX 能促进细胞因子信号转导抑制因子-2 的释放;LX 能激活 AC,进而活化 cAMP-PKA 信号通路,在 LX 诱导的胞葬作用中 PKA 信号通路的活化尤为重要;此外,LX 能通过外钙内流和内钙释放的途径上调细胞内 Ca<sup>2+</sup> 浓度,对 Ca<sup>2+</sup> 浓度的调节亦是与活化 PKA 信号通路有关,与 PKC 通路无关<sup>[27-29]</sup>。

#### 4 LTB<sub>4</sub> 与 LX 失衡

AS 作为一种慢性炎症过程,表现为促炎介质的持续释放和促消散介质分泌不足,二者的失衡是 AS 炎症形成和发展的重要原因。在 AA 介导的炎症通路中,5-LOX 活化代谢产生的脂质介质 LTB<sub>4</sub> 和 LX 表现出截然相反的生物学作用,对 AS 炎症起到“双刃剑”式的调节。大量泡沫细胞的产生以及死亡崩解后留下的粥样斑块是 AS 发生发展的重要环节,而在这个环节中巨噬细胞扮演了举足轻重的作用。LTB<sub>4</sub> 和 LX 在 AS 炎症中对巨噬细胞的作用是不同的。LTB<sub>4</sub> 作为

趋化因子和促炎介质,可促进巨噬细胞向血管内皮下的聚集和转移,还可上调 CD36 蛋白的表达从而促进巨噬细胞吸收 ox-LDL 形成巨噬细胞源性泡沫细胞。LX 同时兼备促炎症消散和抗炎活性,能促进巨噬细胞 (M1) 向巨噬细胞 (M2) 的转化,抑制黏附因子和趋化因子的释放,进而阻碍泡沫细胞的增多,促进巨噬细胞 (M2) 对泡沫细胞的吞噬,增强胞葬作用。在 AS 形成的整个过程中,LTB<sub>4</sub> 和 LX 合成的趋向取决于组织和细胞类型及病灶的微环境、酶的激活条件、不同配体等状况。在 AS 炎症的发展进程中,LTB<sub>4</sub> 在 5-LOX 催化合成中处于优势表达,同为 5-LOX 催化产物的 LX 并未占据主导地位,无法准确及时地将 AS 炎症介质消散进而导致 AS 的持续恶化。

#### 5 中药复方干预 AS 炎症的新思路

针对 5-LOX 及其代谢产物 LTB<sub>4</sub> 的研究目前主要集中在咳嗽变异性哮喘、慢性阻塞性肺疾病等呼吸系统变态反应性疾病上。在 LTB<sub>4</sub> 或 5-LOX 与 AS 关系方面的研究及药物开发方面的研究上,国外研究较多。有文献报道 COX-2 抑制剂塞来昔布<sup>[30]</sup>、5-LOX 抑制剂阿曲留通<sup>[31]</sup> 和 FLAP 抑制剂维夫拉朋<sup>[32]</sup> 等均可通过减少 5-LOX 和 LTB<sub>4</sub> 的产生而抑制 AS 的发展。在国内,中药或中药复方干预 5-LOX 介导的 AS 炎症的报道并不多见,传统活血化瘀中药秃毛冬青叶的成分青心酮能减轻 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠 AS 病变,可能与其抑制 5-LOX,减少 LTB<sub>4</sub> 有关<sup>[33]</sup>;中药止痛贴 (pain-relieving plaster) 可通过抑制 5-LOX 和 COX-2 通路而减轻慢性炎症性疾病<sup>[34]</sup>;柴朴汤 (Saiboku-to) 中的黄芩也具有抑制 5-LOX 和降低 LTB<sub>4</sub> 的作用<sup>[35]</sup>。在有关 5-LOX 介导的炎症性疾病中,尚未见针对促炎症消散方面的中药或中药复方的研发报道。

抗炎作为抗 AS 的一条有效途径,是目前中医药干预 AS 及 AS 炎症的主要研究方向,本课题组在长期的 AS 炎症研究中发现,促炎症消散的缺失是 AS 炎症发展的重要原因,但目前研究较少。促炎介质和促炎症消散介质的失衡是 AS 血管慢性、非可控炎症出现的本质原因之一,二者的再平衡能有效缓解 AS 的进程。因此,从促炎介质和促炎症消散介质的“平衡”和“重塑”的角度开展防治 AS 药物的发现及其作用机理的研究,将具有重要的理论意义和实用价值<sup>[36]</sup>。

促炎介质和促炎症消散介质一般都是由不同的信号通路所介导,同时针对二者开展药物开发确实具有难度。然而 5-LOX 代谢通路介导的脂质介质 LTB<sub>4</sub> 和 LX 恰好在 AS 炎症中分别扮演了促炎和促炎症消散的角色。将抑制炎症介质的释放和促进炎症消散的研究转化为对 LTB<sub>4</sub> 和 LX 的研究,可同时使针对促

炎和促炎症消散的研究简单化,也为针对二者的药物研发提供理论支撑和研究捷径。中药复方干预 5-LOX 代谢通路促炎和促炎症消散可能的作用方式详见图 1。在针对不同的靶点药物开发中,中药复方较单靶点药物有着独特的优势,中药复方药效的特点就是具有多成分、多途径、多靶点的整合调节作用,与促炎和促炎症消散的研究较为契合。课题组针对 AS 炎症性疾病开发的参莲方,就具有抗炎和促炎症消散的双重作用,不仅可抑制促炎介质  $LTB_4$ ,还可上调促炎症

消散介质 LX 的表达,相关的研究成果已在发表中。课题组在长期的研究及前期研究基础上认为中药复方干预 5-LOX 介导的 AS 炎症的途径可能有:(1)抑制  $LTB_4$  和增强 LX 的释放;(2)抑制  $LTB_4$  和上调 LX 受体的表达;(3)抑制  $LTB_4$  和增强 LX 介导的细胞因子的表达,例如 MCP-1 和 IL-10 等;(4)改变 5-LOX 的磷酸化,抑制 p38 MAPK、ERK1/2、CaMK II 等信号通路,激活 PKA 和 PPAR $\gamma$  等促炎症消散信号通路。

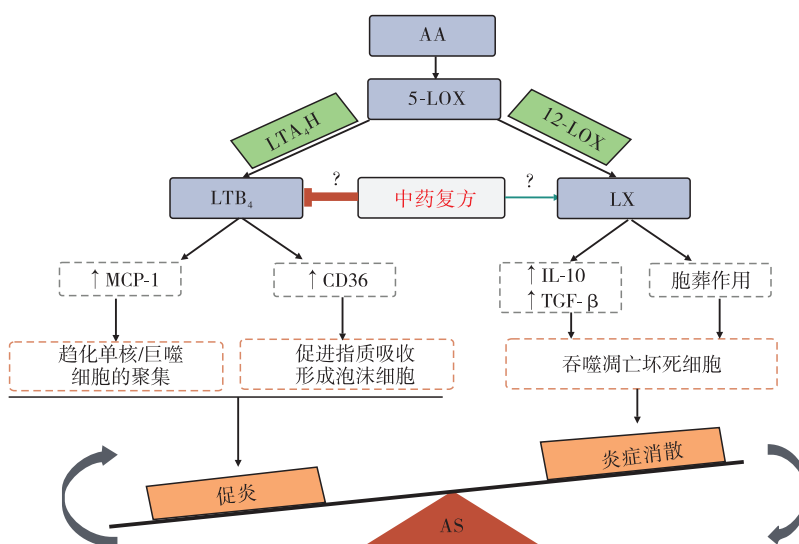


图1 中药复方干预 5-LOX 代谢通路促炎和促炎症消散可能的作用方式

## 6 总结与展望

在炎症发生发展的过程中,促炎症消散介质和促炎介质相辅相成、同等重要,处于一种动态平衡中,维持着机体的稳定,二者分泌过多或过少都是有害的<sup>[37]</sup>。AS 是体内内源性促炎症消散介质不足和促炎介质持续释放引起的慢性炎症性病理过程。目前,在 AS 炎症药物的研发中,针对抗炎方面的研究较多,主要是针对其中一条或几条炎症通路而开展,相对于 AS 庞大的炎症网络通路,大多数研究已进入瓶颈期,近年来也未见相关药物的上市。而在促炎症消散方面的研究却鲜有报道,更未见针对 AS 炎症消散的药物研究。课题组前期大量的工作经验及研究基础认为从抗炎和促炎症消散两方面入手开展防治 AS 药物的研发及其作用机制的研究更具有意义。

5-LOX 介导的 AS 炎症在 AS 进程中是一把“双刃剑”,其代谢产物  $LTB_4$  和 LX 在 AS 炎症中分别扮演了促炎和促炎症消散的角色。因此,将抗炎和促炎症消散的研究转移到对 5-LOX 代谢产物的研究上,可为药物研发提供理论支撑和研究捷径。中药复方的作用特点与 AS 炎症的“稳态”和“平衡”等研究理念更为契合,是研究针对抗炎和促炎症消散药物开发的首

选。本文系统总结了 5-LOX 代谢产物在 AS 炎症中截然相反的生物学特点,为从抗炎和促炎症消散两方面调节的角度寻求抗 AS 中药复方研究提供科学依据和理论参考。

## 参考文献

- [1] 郭琰,刘桐岑,杨庆,等.炎症消散的缺失诱发 AS 斑块形成的作用机制及中药复方干预 AS 炎症新思路的探索[J].中国动脉硬化杂志,2015,23(11):1171-1176.
- [2] Das UN. Arachidonic acid and other unsaturated fatty acids and some of their metabolites function as endogenous antimicrobial molecules; a review[J]. J Adv Res, 2018, 11: 57-66.
- [3] Chen F, Ghosh A, Lin J, et al. 5-lipoxygenase pathway and its downstream cysteinyl leukotrienes as potential therapeutic targets for Alzheimer's disease[J]. Brain Behav Immun, 2020, 88: 844-855.
- [4] Haeggström JZ. Leukotriene biosynthetic enzymes as therapeutic targets[J]. J Clin Invest, 2018, 128(7): 2680-2690.
- [5] Shabaan MA, Kamal AM, Faggal SI, et al. Synthesis and biological evaluation of pyrazolone analogues as potential anti-inflammatory agents targeting cyclooxygenases and 5-lipoxygenase[J]. Arch Pharm (Weinheim), 2020, 353(4): e1900308.
- [6] Spanbroek R, Hildner M, Steinhilber D, et al. 5-Lipoxygenase expression in dendritic cells generated from CD34(+) hematopoietic progenitors and in lymphoid organs[J]. Blood, 2000, 96(12): 3857-3865.
- [7] Poirier SJ, Boudreau LH, Flamand N, et al. LPS induces ALOX5 promoter activation and 5-lipoxygenase expression in human monocytic cells[J].

- Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids, 2020, 154:102078.
- [8] Kumar RB, Purhonen P, Hebert H, et al. Arachidonic acid promotes the binding of 5-lipoxygenase on nanodiscs containing 5-lipoxygenase activating protein in the absence of calcium-ions[J]. *PLoS One*, 2020, 15(7):e0228607.
  - [9] Luo M, Jones SM, Phare SM, et al. Protein kinase A inhibits leukotriene synthesis by phosphorylation of 5-lipoxygenase on serine 523[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(40):41512-41520.
  - [10] Lai XF, Qin HD, Guo LL, et al. Hypercholesterolemia increases the production of leukotriene B<sub>4</sub> in neutrophils by enhancing the nuclear localization of 5-lipoxygenase[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2014, 34(5):1723-1732.
  - [11] Radmark O, Werz O, Steinhilber D, et al. 5-Lipoxygenase: regulation of expression and enzyme activity[J]. *Trends Biochem Sci*, 2007, 32(7):332-341.
  - [12] Dupouy C, Saban L, Dupré-Crochet S. The lipidosome: the site of LTB<sub>4</sub> synthesis, a mediator of sterile inflammation[J]. *Med Sci (Paris)*, 2020, 36(5):528-530.
  - [13] Pal K, Feng X, Steinke JW, et al. Leukotriene A<sub>4</sub> hydrolase activation and leukotriene B<sub>4</sub> production by eosinophils in severe asthma[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2019, 60(4):413-419.
  - [14] Horii Y, Nakaya M, Ohara H, et al. Leukotriene B<sub>4</sub> receptor 1 exacerbates inflammation following myocardial infarction[J]. *FASEB J*, 2020, 34(6):8749-8763.
  - [15] Kwon SY, Kim JH. Role of Leukotriene B<sub>4</sub> receptor-2 in mast cells in allergic airway inflammation[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(12):2897.
  - [16] Gilbert NC, Gerstmeier J, Schexnaydre EE, et al. Structural and mechanistic insights into 5-lipoxygenase inhibition by natural products[J]. *Nat Chem Biol*, 2020, 16(7):783-790.
  - [17] Febbraio M, Podrez EA, Smith JD, et al. Targeted disruption of the class B scavenger receptor CD36 protects against atherosclerotic lesion development in mice[J]. *J Clin Invest*, 2000, 105(8):1049-1056.
  - [18] Mawhin MA, Tilly P, Zirka G, et al. Neutrophils recruited by leukotriene B<sub>4</sub> induce features of plaque destabilization during endotoxaemia[J]. *Cardiovasc Res*, 2018, 114(12):1656-1666.
  - [19] Huang L, Zhao A, Wong F, et al. Leukotriene B<sub>4</sub> strongly increases monocyte chemoattractant protein-1 in human monocytes[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24(10):1783-1788.
  - [20] Yun MR, Im DS, Lee SJ, et al. 4-Hydroxynonenal enhances CD36 expression on murine macrophages via p38 MAPK-mediated activation of 5-lipoxygenase[J]. *Free Radic Biol Med*, 2009, 46(5):692-698.
  - [21] Dias IHK, Griffiths HR. Current and future directions for targeting lipoxin A<sub>4</sub> in Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2021, 81(1):87-90.
  - [22] Hersberger M. Potential role of the lipoxygenase derived lipid mediators in atherosclerosis: leukotrienes, lipoxins and resolvins[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2010, 48(8):1063-1073.
  - [23] Chen YC, Su MC, Chin CH, et al. Formyl peptide receptor 1 up-regulation and formyl peptide receptor 2/3 down-regulation of blood immune cells along with defective lipoxin A<sub>4</sub>/resolvin D1 production in obstructive sleep apnea patients[J]. *PLoS One*, 2019, 14(5):e0216607.
  - [24] Wei F, Gong W, Wang J, et al. Role of the lipoxin A<sub>4</sub> receptor in the development of neutrophil extracellular traps in *Leishmania infantum* infection[J]. *Parasit Vectors*, 2019, 12(1):275.
  - [25] Fu T, Mohan M, Brennan EP, et al. Therapeutic potential of lipoxin A<sub>4</sub> in chronic inflammation; focus on cardiometabolic disease[J]. *ACS Pharmacol Transl Sci*, 2020, 3(1):43-55.
  - [26] Ryan A, Godson C. Lipoxins: regulators of resolution[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2010, 10(2):166-172.
  - [27] Chen Y, Zheng Y, Xin L, et al. 15-epi-lipoxin A<sub>4</sub> inhibits TNF- $\alpha$ -induced tissue factor expression via the PI3K/AKT/NF- $\kappa$ B axis in human umbilical vein endothelial cells[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 117:109099.
  - [28] Hu XH, Situ HL, Chen JP, et al. Lipoxin A<sub>4</sub> alleviates lung injury in sepsis rats through p38/MAPK signaling pathway[J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2020, 34(3):807-814.
  - [29] Li Y, Wang N, Ma Z, et al. Lipoxin A<sub>4</sub> protects against paraquat-induced acute lung injury by inhibiting the TLR4/MyD88-mediated activation of the NF- $\kappa$ B and PI3K/AKT pathways[J]. *Int J Mol Med*, 2021, 47(5):86.
  - [30] Pang Y, Gan L, Wang X, et al. Celecoxib aggravates atherogenesis and upregulates leukotrienes in ApoE<sup>-/-</sup> mice and lipopolysaccharide-stimulated RAW264.7 macrophages[J]. *Atherosclerosis*, 2019, 284:50-58.
  - [31] Sinha S, Doble M, Manju SL. 5-Lipoxygenase as a drug target: a review on trends in inhibitors structural design, SAR and mechanism based approach[J]. *Bioorg Med Chem*, 2019, 27(17):3745-3759.
  - [32] 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.
  - [33] 张代娟, 宫英芳, 刘江月, 等. 青心酮对 ApoE(-/-) 小鼠动脉粥样硬化斑块中巨噬细胞 5-脂氧合酶的影响[J]. *中药新药与临床药理*, 2012, (3):243-246.
  - [34] Peng SY, Liu Y, Bao XH, et al. Inhibition of 5-lipoxygenase and cyclooxygenase-2 pathways by pain-relieving plaster in macrophages[J]. *Pharm Biol*, 2011, 49(7):716-726.
  - [35] Murashima T, Yamasaki M, Nishizawa Y, et al. Proliferation of estrogen-responsive mouse tumor cell line B-1F stimulated by Saiboku-to, but inhibited by *Scutellaria baicalensis*, a component of Saiboku-to[J]. *Oncol Rep*, 2009, 22(2):257-264.
  - [36] 李玉洁, 杨庆, 翁小刚, 等. 活血、解毒——中药干预 AS 炎症反应的探索与尝试[J]. *中国药理学通报*, 2010, 26(5):577-580.
  - [37] Tobin DM, Ramakrishnan L. TB; the Yin and Yang of lipid mediators[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2013, 13(4):641-645.

收稿日期: 2022-08-29