

15-LOX1/15-HETE 对血管新生的影响的研究进展

杜姝慧 王成雅 朱雨岚

【中图分类号】 R743.3 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2020)03-0406-03
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2020.03.031

血管新生是指从已有的毛细血管或毛细血管后静脉发展而形成新的血管,并可形成小的毛细血管网。在局灶性脑缺血发生后缺血核心区发生不可逆性损伤,而缺血半暗带发展到最终梗死的时间窗可达 48 h,血管新生作为建立侧支循环的有效方式对缺血区域的供血具有重要作用。血管新生受多种细胞因子及信号通路调控,诸多研究证明 15-LOX1/15-HETE 轴不仅可对血管床产生血管收缩作用,还可通过对 VEGF、PIGF 等细胞因子的调控而对不同组织中的血管新生产生一定的影响。本研究主要综述 15-LOX1/15-HETE 对血管新生影响的研究现状。

脑组织缺血后形成的急性脑梗死病灶是由中心坏死区及其周围的缺血半暗带组成,病灶中细胞坏死与细胞凋亡并存,细胞凋亡主要出现在缺血半暗带内,及时恢复缺血区的血供,挽救保护半暗带可逆的神经元是改善缺血性脑血管病预后的关键,血管新生为其提供了新的治疗思路。血管新生是指新生的毛细血管从已存在的血管侧支中出芽与再塑,包括多个连续的环节如血管舒张、内皮通透性增加、基底膜溶解、内皮细胞增生、迁移、管腔形成、再塑、内皮细胞分化成熟。脂氧合酶(lipoxygenase, LOX)在生物体内广泛存在,研究发现脂氧合酶(lipoxygenase, LOX)及其代谢产物在血管新生中起重要作用。本研究主要综述 15-脂氧合酶(15-lipoxygenase, 15-LOX)及其代谢产物在血管新生中的影响。

1 血管新生

血管新生是指从已有的毛细血管或毛细血管后静脉发展而形成新的血管,并可形成小的毛细血管网,可见于多种生理性及病理性过程^[1]。血管新生包括以下 3 个过程:血管通透性增加,激活期血管基底膜降解;血管内皮细胞增殖、激活、迁移;重新形成新的血管或血管网^[2]。血管新生有出芽式及套叠式 2 种方式,促进出芽式血管新生的调节因子主要包括血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、促血管生成素 1(angiotensin-1, Ang-1)等;促进套叠式血管新生的生长因子主要包括 VEGF、碱性成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)和脑源性生长因子(brain-derived growth factor, BDNF)等。

2 15-LOX1 及其代谢产物 15-羟基二十四碳四烯酸(15-hydroxyeicosatetraenoic acid, 15-HETE)

脂氧合酶(lipoxygenase, LOX)是一种氧化还原酶,其结构中含有非血红素铁,可催化含有 1-,4-顺-戊二烯结构的多不饱和脂肪酸,通过分子加氧,生成具有共轭双键不饱和脂肪酸的氢过氧化物,并且其在动物、植物以及真菌中具有丰富的含量^[3]。在植物中 LOX 的主要底物是 18-碳脂肪酸如亚油酸酯和亚麻酸,而在哺乳动物中花生四烯酸(arachidonic acid, AA)即 20-碳脂肪酸是更为常见的底物^[4]。根据过氧氢基团插入脂肪酸主干碳原子上的位置不同 LOX 可分为 3-,5-,8-,12(S)-,12(R)-和 15-LOX,而 15-LOX 有两种亚型 15-LOX1 及 15-LOX2^[5],其中 15-LOX1 更为广泛,因此本研究主要介绍 15-LOX1。15-羟基二十碳四烯酸(hydroxyeicosatetraenoic acid, 15-HETE)是由 15-脂氧合酶催化花生四烯酸代谢生成的。它在缺氧过程中产生,并且参与了细胞的重塑^[6]。已有研究表明,15-HETE 作为一种血管活性物质,在缺血性脑血管病急性期的脑脊液中水平升高,可使脑膜动脉收缩。此外,尚可通过对多种信号途径的激活以及对不同细胞因子的调控来参与血管新生过程。

3 15-LOX1/15-HETE 系统在不同系统或组织细胞中对血管新生的影响

3.1 15-LOX1/15-HETE 在神经系统中促进血管新生的作用

15-LOX1/15-HETE 在缺血性脑卒中后血管生成和神经功能恢复中具有重要作用。研究者通过基因敲除、免疫荧光及行为学测试证实, MCAO 模型以时间依赖性的方式上调 15-脂氧合酶的表达,特别是在脑梗死后的后期阶段:随着脑梗死面积的减少,脑梗死后神经功能障碍逐渐减弱,而 12/15-脂氧合酶敲除小鼠表现出相反的作用^[7]。另外,来自学者 Pekcec 的研究表明在亚急性期及慢性期 SEMA3A(a protein that in humans is encoded by the SEMA3A gene.)在缺血脑组织中可阻断轴突延长及血管再生,导致梗死面积的扩大,而这种作用可被 15-LOX1 所逆转,因此在缺血性脑卒中后 15-LOX1 可能有助于脑组织损伤的恢复^[8]。同时也有研究表明,作为 15-LOX1 代谢产物的 15-HETE 通过 Src-rac1-MEK1-jnk 1 信号轴激活转录因子-2(activating transcription factor 2, ATF-2),进而诱导其血管的新生及分化^[9]。在神经系统疾病中尤其在脑血管病中脑组织缺血再

灌注后缺血半暗带会产生大量的血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF),且在 48 h 内达到高峰,VEGF 以激活血管内皮细胞出芽的方式介导新血管的生成。已有研究表明,低氧诱导因子(hypoxia inducible factor-1, HIF-1)作为 VEGF 的调节因子,在常氧状态下可降解,在缺氧条件下水平增加,因此在脑组织缺氧 24 h 后 HIF-1 水平不断增高,并且上调缺血脑内血管内皮生长因子 VEGF,从而促进血管生成^[10]。

3.2 15-LOX1/15-HETE 在呼吸系统中促进血管新生的作用

15-LOX1/15-HETE 信号通路对于肺动脉高压疾病中肺血管重塑及血管生成具有重要的作用。已有研究证实,缺氧条件下在 15HETE 的介导下肺动脉中层细胞、内膜内皮细胞发生迁移;同时 15-HETE 可影响细胞周期的调节及增强细胞核内微管形成,并且在 15-HETE 介导的低氧诱导的肺部血管重构的过程中 Rho-kinase 酶参与并刺激血管生成^[11]。此外,胎盘生长因子(placenta growth factor fragment, PIGF)也参与了缺氧性肺动脉高压肺部血管重构的过程,PIGF 与 15-LOX/15-HETE 轴之间存在着正反馈调节;低氧状态下二者相互作用,形成 PIGF-15-LOX-15-HETE 环形通路,导致肺部血管内皮功能障碍,由此该环路阻滞性药物将成为治疗肺动脉高压的新方向^[12]。近年来也发现,金属基质蛋白-2(matrix metalloprotein-2, MMP-2)及金属基质蛋白-9(matrix metalloprotein-9, MMP-9)也参与了肺动脉内皮细胞的增殖过程,而 15-LOX1/15-HETE 作为其上游基因,通过上调 MMP-2 及 MMP-9 的表达从而调节肺动脉内皮细胞的增殖、迁移及细胞周期转变,最终致肺血管新生^[13]。

3.3 15-LOX1/15-HETE 在脂肪组织中促进血管新生的作用

随着社会进步及科技的发展,人们生活质量不断提高,肥胖所引起的代谢紊乱性疾病也逐渐引起人们的重视,慢性低度炎症是肥胖及相关代谢紊乱疾病的原因。脂肪组织高度血管化,肥胖时脂肪组织中的脂氧合酶通路被激活,由于脂肪生成与血管生成有关,有学者对 15LOX1/15-HETE 在脂肪组织中对血管生成的影响进行研究,即通过脂肪组织外植体血管生成实验、脂肪组织内皮细胞分离培养及 RT-PCR、免疫印迹、ELISA 等方法,发现 15-HETE 可以诱导 Akt 及 mTOR 等因子的激活,并且证实 15-LOX/15-HETE 通路通过激活 P13K-Akt-mTOR 信号通路从而促进脂肪组织血管新生^[14]。

3.4 15-LOX1/15-HETE 在视觉系统中促进血管新生的作用

血管生成是增生性玻璃体视网膜病变(proliferative vitreoretinopathy, PVR)和增生性糖尿病视网膜病变等增生性玻璃体视网膜疾病的关键因素。15-HETE 能诱导某些类型的肿瘤细胞生长,并在缺氧暴露的新生血管中增加其数量。目前发现,缺氧可诱导 15-LOX 在视网膜微血管内皮细胞中的表达,产生 15-HETE。此外,15-HETE 通过 MEK1 依赖性激活 ERK 1/2 和 JNK 1 来诱导视网膜微血管内皮细胞和

基底膜基质的血管生成及分化^[15]。同时,也有实验证实了色素上皮衍生因子可改善 HETES 所致的视网膜血管损伤,科学家通过实验眼模型向正常小鼠玻璃体内注射含有或不含有色素上皮衍生因子(pigment epithelium-derived factor, PEDF)的 12/15-HETE,用荧光素血管造影的方法评估血管渗漏情况,用光学相干断层扫描的方法评估血管生成情况,最终发现 PEDF 可以通过干扰 LOX-NOX 信号通路而使视网膜微血管功能障碍得以恢复,且 PEDF 有一定的血管保护功能^[16]。

3.5 15-LOX1/15-HETE 在肿瘤细胞中促进血管新生的作用

早期曾有相关文献探讨了二十二碳六烯酸的抗血管原性及其对裸鼠乳腺癌细胞生长的抑制作用,研究通过建立裸鼠实验模型的方法指出 n-3 脂肪酸(fatty acids, n-3FA)在裸鼠体内通过抑制前列腺素 E2 的生成从而使 12-HETE 及 15-HETE 生成减少,进而抑制肿瘤介导的血管生成作用^[17]。随后,有学者对 HETE 在细胞生长及肿瘤发生作用方面的一些进展进行了总结,相关文章指出一方面 HETE 参与多种细胞信号转导,参与 JAK2/PK13, RAS/MAPK, RAS/ERK 等信号转导通路;另一方面 HETE 可抑制细胞凋亡,并且主要通过抑制细胞分裂的 G1 期从而抑制细胞凋亡,提出 VEGF 为至今发现最有效的肿瘤血管生长因子,也发现 12/15-HETE 通过激活细胞中的 VEGF 从而介导了血管新生的过程^[18]。最近的研究显示,LOX 的表达水平与胃癌^[19]、结直肠癌^[20]和食管鳞癌^[21]的分期晚和预后差呈正相关,并已被验证可作为头颈部肿瘤的预后标志物^[22]。

3.6 其他

近些年来随着人们对血管及肿瘤相关疾病逐渐深入的认识,15LOX/15HETE 轴系统对血管新生的影响已成为科研热点,医学工作者们利用人真皮微血管内皮细胞管状形成的体外实验,相继证明了 15-HETE 可通过激活 PI3K-Akt-mTOR-S6K1 信号通路来诱导血管生成^[23];15-HETE 通过作用于 Src-rac1-MEK1-JNK1 信号轴来激活 ATF-2 以及还可作用于 Jak2-STAT-5B 通路进而刺激 IL-8,从而介导血管新生。相关报道指出,在 15-HETE 通过基质金属蛋白-2(matrix metalloprotein-2, MMP2)诱导的血管新生过程中某些基因位点也起着重要作用。有文章表明 15-HETE 诱导的基质金属蛋白-2 表达需要在转录起始点 AP1 位点,而 15-HETE 通过 RAC-MEK1-JNK1 依赖方式来诱导表达的 Fra-1 及 c-Jun 信号因子为 AP1 的重要组成部分^[24]。

4 小结与展望

综上所述,15-LOX/15-HETE 轴参与机体多种生理病理过程,尤其在脑血管疾病、肺动脉高压以及肿瘤相关疾病的发病机制中起着举足轻重的作用,15-LOX/15-HETE 轴系统可作用于多种细胞信号通路,从而诱导相关组织的血管新生。因此,在神经、呼吸等系统中的一些缺血性血管疾病的治疗过程中可以通过促进其表达而为其周边正常组织的新生建立侧支循环或在已经阻塞或狭窄的动脉周围形成新生的循环旁路,促进其功能恢复。在肿瘤相关疾病的治疗过

程中抑制其表达有助于抑制肿瘤细胞增殖,可作为肿瘤相关疾病治疗的新靶点。综上所述,进一步研究 15-LOX1/15-HETE 对血管新生的调控机制可为多种疾病的治疗提供理论依据及思路,并且可为药物研发提供广阔的前景。

参 考 文 献

- [1] Vallon M, Chang J, Zhang H, et al. Developmental and pathological angiogenesis in the central nervous system[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2014, 71(18):3489-3506.
- [2] 马璟曦, 罗勇. 脑缺血与血管新生[J]. *中国康复理论与实践*, 2005, 3(3):35-38.
- [3] Kelavkar U, Glasgow W, Eling TE. The effect of 15-lipoxygenase-1 expression on cancer cells[J]. *Curr Urol Rep*, 2002, 3(3):207-214.
- [4] Chandrasekharan JA, Marginean A, Sharma-Walia N. An insight into the role of arachidonic acid derived lipid mediators in virus associated pathogenesis and malignancies[J]. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 2016, 126:46-54.
- [5] Mashima R, Okuyama T. The role of lipoxygenases in pathophysiology; new insights and future perspectives[J]. *Redox Biol*, 2015, 6:297-310.
- [6] Li F, You Y, Zhu H. 15-HETE protects pulmonary artery smooth muscle cells against apoptosis via SIRT1 regulation during hypoxia[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2018, 108:325-330.
- [7] Wang D, Liu Y, Chen L, et al. Key role of 15-LO/15-HETE in angiogenesis and functional recovery in later stages of post-stroke mice[J]. *Sci Rep*, 2017, 7:46698.
- [8] Pekcec A, Yigitkanli K, Jung JE, et al. Following experimental stroke, the recovering brain is vulnerable to lipoxygenase-dependent semaphorin signaling[J]. *FASEB J*, 2013, 27(2):437-445.
- [9] Zhao T, Wang D, Cheranov SY, et al. A novel role for activating transcription factor-2 in 15(S)-hydroxyeicosatetraenoic acid-induced angiogenesis[J]. *J Lipid Res*, 2009, 50(3):521-533.
- [10] Chen L, Zhu YM, Li YN, et al. The 15-LO-1/15-HETE system promotes angiogenesis by upregulating VEGF in ischemic brains[J]. *Neurol Res*, 2017, 39(9):795-802.
- [11] Ma C, Li Y, Ma J, et al. Key role of 15-lipoxygenase/15-hydroxyeicosatetraenoic acid in pulmonary vascular remodeling and vascular angiogenesis associated with hypoxic pulmonary hypertension[J]. *Hypertension*, 2011, 58(4):679-688.
- [12] Ma C, Wang Y, Shen T, et al. Placenta growth factor mediates angiogenesis in hypoxic pulmonary hypertension[J]. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2013, 89(4):159-168.
- [13] Liu Y, Zhang H, Yan L, et al. MMP-2 and MMP-9 contribute to the angiogenic effect produced by hypoxia/15-HETE in pulmonary endothelial cells[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2018, 121:36-50.
- [14] Soumya SJ, Binu S, Helen A, et al. 15(S)-HETE-induced angiogenesis in adipose tissue is mediated through activation of PI3K/Akt/mTOR signaling pathway[J]. *Biochemistry and Cell Biology*, 2013, 91(6):498-505.
- [15] Bajpai AK, Blaskova E, Pakala SB, et al. 15(S)-HETE production in human retinal microvascular endothelial cells by hypoxia: Novel role for MEK1 in 15(S)-HETE-Induced angiogenesis[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2007, 48(11):4930-4938.
- [16] Ibrahim AS, Tawfik AM, Hussein KA, et al. Pigment epithelium-derived factor inhibits retinal microvascular dysfunction induced by 12/15-lipoxygenase-derived eicosanoids[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1851(3):290-298.
- [17] Rose DP, Connolly JM. Antiangiogenicity of docosahexaenoic acid and its role in the suppression of breast cancer cell growth in nude mice[J]. *Int J Oncol*, 1999, 15(5):1011-1015.
- [18] CMoreno JJ. New aspects of the role of hydroxyeicosatetraenoic acids in cell growth and cancer development[J]. *Biochem Pharmacol*, 2009, 77(1):1-10.
- [19] Zhou ZH, Ji CD, Xiao HL, et al. Reorganized collagen in the tumor microenvironment of gastric cancer and its association with prognosis[J]. *J Cancer*, 2017, 8(8):1466-1476.
- [20] Baker AM, Cox TR, Bird D, et al. The role of lysyl oxidase in SRC-Dependent proliferation and metastasis of colorectal cancer[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2011, 103(5):407-424.
- [21] Ehan XH, Jiao JW, Zhang HF, et al. A three-gene signature from protein-protein interaction network of LOXL2- and actin-related proteins for esophageal squamous cell carcinoma prognosis[J]. *Cancer Medicine*, 2017, 6(7):1707-1719.
- [22] Le Q T, Harris J, Magliocco A M, et al. Validation of lysyl oxidase as a prognostic marker for metastasis and survival in head and neck squamous cell carcinoma: Radiation therapy oncology group trial 90-03[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2009, 27(26):4281-4286.
- [23] Zhang B, Cao H, Rao GN. 15(S)-hydroxyeicosatetraenoic acid induces angiogenesis via activation of PI3K-Akt-mTOR-S6K1 signaling[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(16):7283-7291.
- [24] Singh NK, Quyen DV, Kundumani-Sridharan V, et al. AP-1 (Fra-1/c-Jun)-mediated induction of expression of matrix metalloproteinase-2 is required for 15S-hydroxyeicosatetraenoic acid-induced angiogenesis[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(22):16830-16843.

(2019-11-03 收稿)