

• 综述 •

12-羟基二十碳四烯酸在炎症及氧化应激中的研究进展

程倩¹ 田李星² 梁华平² 罗艳¹¹重庆医科大学附属第一医院检验科 400016; ²陆军军医大学陆军特色医学中心野战外科研究所一室, 创伤、烧伤与复合伤国家重点实验室, 重庆 400042

通信作者: 罗艳, Email: 18883938295@163.com

【摘要】 12-羟基二十碳四烯酸(12-HETE)是花生四烯酸(AA)的代谢产物。12-HETE 主要由活化的磷脂酶 A₂(PLA₂)释放 AA 后经 12-脂氧合酶(LOX)催化 AA 代谢生成。12-HETE 在癌症、糖尿病和高血压等多种疾病中扮演着重要角色, 参与炎症、氧化应激等病理过程的发生发展, 目前研究表明它参与炎症反应过程中的变质、渗出。本文通过对 12-HETE 在炎症及氧化应激中的作用及其调节策略进行综述, 以提高对 12-HETE 的认识。

【关键词】 12-羟基二十碳四烯酸; 炎症; 氧化应激; 调节

基金项目: 国家自然科学基金(81871612)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.12.027

Research progress of 12-HETE in the inflammation and oxidative stress

Cheng Qian¹, Tian Lixing², Liang Huaping², Luo Yan¹¹Department of Clinical Laboratory, First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China;²First Department, State Key Laboratory of Trauma, Burns and Combined injury, Research Institute of Surgery, Army Specialized Medical Center of Army Medical University, Chongqing 400042, China

Corresponding author: Luo Yan, Email: 18883938295@163.com

【Abstract】 12-HETE is a metabolite of arachidonic acid (AA). AA is normally present in membrane phospholipids. The exposure to different stimuli can trigger the release of AA through the activity of phospholipase A₂ (PLA₂) by cells. An important metabolic pathway which utilizes AA as its substrate is 12-Lipoxygenase (12-LOX), resulting in the formation of 12-HETE. 12-HETE plays an important role in many diseases such as cancer, diabetes, hypertension, and participates in the pathogenesis of inflammation and oxidative stress and other pathological processes. Current research shows that it participates in metamorphism and exudation in the process of inflammation. This review is aimed at summarizing its role in inflammation and oxidative stress, with improved understanding of 12-HETE.

【Key words】 12-HETE; Inflammation; Oxidative stress; Regulatory strategy

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81871612)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.12.027

炎症是由组织损伤产生的复杂的机体反应, 炎症反应是病理学的基石, 细胞免疫和体液免疫都是炎症的核心。12-羟基二十碳四烯酸(12-HETE)是花生四烯酸(AA)代谢的产物, 早在 1982 年就有研究表明脂质代谢在调节炎症中具有重要作用^[1]。现就 12-HETE 对炎症及氧化应激的具体调控作用及机制进行综述, 以期提高对 12-HETE 的认识。

1 12-HETE 的生成

AA 是一种多不饱和脂肪酸, 通常存在于膜磷脂中。当细胞膜受到不同的病理生理刺激(如生长因子、激素或细胞因子)时, 细胞磷脂酶 A₂(PLA₂)活化并释放 AA, 主要经过 P450 环氧化酶、环氧合酶(COX)和 12-脂氧合酶(LOX)等 3 种酶促途径代谢细胞质内游离的 AA。

细胞色素 P450 酶途径催化 AA 生成环氧化物和羟基二十碳四烯酸(HETE_s)^[2]。COX 途径由 COX-1 和 COX-2 两种同工酶组成, 催化 AA 生成前列腺素(PG)中间代谢产物前列腺素 G₂(PGG₂)和前列腺素 H₂(PGH₂)^[3], 然后经过下游不同的前列腺素合成酶的作用代谢生成各种有生物活

性的 PG 和血栓素(TX)。LOX 按照组织分布分为 4 个家族, 即 5-LOX、8-LOX、12-LOX、15-LOX, 它们催化 AA 生成 5-HETE、8-HETE、12-HETE、15-HETE。目前已知在人体内有 3 种 12-LOX 的同工酶, 表达在表皮、白细胞和血小板, 人血小板只表达 12-LOX^[4]。

2 12-HETE 参与炎症的发生发展

2.1 12-HETE 具有趋化性, 促进白细胞的渗出、黏附、聚集: 1987 年 Cunningham 和 Woollard^[5]首次报道 12-HETE 是中性粒细胞重要的趋化因子。国内外研究显示, 结核患者肺泡灌洗液(BAL)中 12-HETE 含量与中性粒细胞数目呈显著正相关^[6-8]。在正常皮肤表皮中注射 12(R,S)-HETE 可引起中性粒细胞和单核细胞浸润, 并伴随着表皮中性粒细胞的聚集。用 12-HETE 刺激中性粒细胞会激活一系列下游分子, 包括磷酸肌醇 3 激酶(PI3K)、p21 激活激酶(PAK)和 p38 丝裂素活化蛋白激酶(p38MAPK)^[9]。因此作者推测 12-HETE 趋化中性粒细胞的机制可能是通过 PAK 途径发挥的。

有研究显示, 用 12-HETE 孵育人视网膜内皮细胞, 可观察到 12-HETE 激活视网膜内皮细胞朝向促炎表型发展, 白

细胞募集相关的细胞因子水平增加,以及随后通过还原型辅酶 II 氧化酶(NOX)依赖机制增加白细胞黏附^[10]。在用链脲佐菌素(STZ)诱导的糖尿病小鼠血浆中 12-HETE 浓度升高;12/15-LOX^{-/-}小鼠和野生型(WT)小鼠的白细胞都显示出与高葡萄糖(HG)激活的内皮细胞一样的黏附增加,而抑制或敲除人视网膜内皮细胞 12/15-LOX 可阻断 HG 诱导的细胞间黏附分子-1(ICAM-1)表达,而众所周知 ICAM-1 是糖尿病视网膜病变中白细胞黏附的重要分子^[10]。

2.2 12-HETE 促进炎性介质增加:研究显示,往玻璃体内注射 12-HETE 后,视网膜中 CD45(一种常见的炎性白细胞抗原)免疫反应性显著增加;用 12-HETE 孵育人视网膜内皮细胞,可观察到 12-HETE 激活视网膜内皮细胞朝向促炎表型发展,白细胞介素(IL-6、IL-8)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等细胞因子(在糖尿病视网膜病变中一致升高,有助于血-视网膜屏障通透性改变其促炎免疫功能)及单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)释放增加^[11]。

12-HETE 可以明显促进巨噬细胞产生炎性因子^[12]。LOX-12 基因(ALOX12)敲除可能导致巨噬细胞局部炎症减轻和氧化应激减少,从而使弓形虫侵入宿主细胞并在宿主细胞中增殖^[13];其还可以导致 IL-6 等细胞因子表达增加,并同时抑制 TNF- α 上调^[14]。

MCP-1 通过诱导单核细胞迁移在动脉粥样硬化和与内脏肥胖相关的炎症中起关键作用。有研究显示,12-HETE 可以促进小鼠巨噬细胞株 J774A.1 和小鼠腹腔巨噬细胞 MPM 细胞中 MCP-1 的 mRNA 及蛋白表达;此外,在从 12/15-LOX^{-/-}小鼠分离的 MPM 中 MCP-1 表达明显下调;同时,12-HETE 诱导的 MCP-1 mRNA 表达可被蛋白激酶 C(PKC)和 p38MAPK 的特异性抑制剂减弱,说明 PKC 参与了 12-HETE 诱导的 MCP-1 表达^[15]。

有研究表明,12-HETE 通过诱导炎症可以促进肝脏缺血/再灌注(I/R)损伤。在肝脏 I/R 过程中 12-HETE 明显上调,12-HETE 作为 G 蛋白耦联受体 31(GPR31)的配体,可激活下游核转录因子- κ B(NF- κ B)和 MAPK 级联以促进促炎细胞因子及趋化因子的产生,以及随后的白细胞募集和激活,加剧肝脏损伤^[16]。

2.3 12-HETE 增加血管通透性:在大鼠背部皮下注射缓激肽(BK)和血小板活化因子(PAF)可剂量依赖性引起血管通透性增加。体内外实验表明,BK、PAF 选择性地刺激 12-LOX 以形成 12-HETE,12-HETE 在一定浓度下增加血管通透性;此外,12-HETE 不影响 BK 对血管通透性的作用,BK 和 PAF 致血管通透性增加及血浆外渗可能至少是部分通过 12-LOX 的活化来介导的,导致 12-HETE 增多,引起急性炎症^[17]。

用 12-HETE 处理 Müller 细胞(rMC,导致糖尿病视网膜炎症的细胞)后,色素上皮衍生因子(PEDF)表达降低,并且血管内皮生长因子(VEGF)产生增加^[18],随后视网膜渗出增加。

炎症刺激时,内皮细胞通透性增加受几种受体的调节,

包括趋化因子受体 CXCR2、腺苷受体 A2B 和血栓素 A₂ 受体。CXCL1 是 CXCR2 的重要配体,且 CXCR2、CXCL1、CXCL2、CXCL3 参与血管通透性。研究显示,小鼠在吸入脂多糖(LPS)后 BAL 中 CXCL1、CXCR2 水平和 CXCR2 mRNA 表达增加,从而增加肺血管通透性。在基线条件下,WT 小鼠与 Alox15^{-/-}小鼠 BAL 中 CXCL1 水平相似。在吸入 LPS 后,WT 小鼠和 Alox15^{-/-}小鼠 BAL 中 CXCL1 水平均显著升高,且 Alox15^{-/-}小鼠增加更明显;WT 小鼠和 Alox15^{-/-}小鼠 BAL 中 CXCR2 mRNA 表达显著增加。其潜在机制可能是 LPS 激活肺巨噬细胞中的 12/15-LOX 并导致 12-HETE 释放,产生和释放 CXCL1,然后 CXCL1 以旁分泌方式与内皮细胞 CXCR2 结合并调节血管通透性。总之,12-HETE 主要通过 CXCR2 和 CXCL1 依赖性机制在 LPS 诱导的肺部炎症中调节血管通透性^[9]。

2.4 12-HETE 是一种炎症生物标志物:国内有研究表明,结核患者 12-HETE 水平显著高于健康对照组^[6,8]。结核病患者经过抗结核治疗 3、6、12 个月后血浆中 12-HETE 含量较治疗前逐渐降低,且差异均具有统计学意义^[6]。

在一项临床研究中,比较了 40 例细菌性阴道炎患者与 20 例非细菌性阴道炎患者宫颈阴道灌洗液中的代谢谱,发现细菌性阴道炎患者脂质代谢发生显著变化,12-HETE 及其前体 AA 增加,表明细菌性阴道炎相关细菌将 AA 转化为 12-HETE。该研究检测了多种细菌性阴道炎相关性细菌(BVAB),其中 BVAB1 与 12-HETE 呈负相关,而其他 BVAB 与 12-HETE 呈正相关^[19]。

3 12-HETE 参与氧化应激

3.1 12-HETE 对线粒体一氧化氮合酶(mtNOS)活性的影响:研究显示,12-HETE 可增加离体大鼠心脏线粒体中 Ca²⁺ 浓度,有助于改变细胞内 Ca²⁺ 稳态,从而刺激氧化应激,刺激 mtNOS 活性,而 mtNOS 衍生的一氧化氮(NO)可降低线粒体呼吸和跨膜电位;12-HETE 还可增加线粒体过氧亚硝酸盐,诱导细胞色素 C 释放,刺激线粒体蛋白质酪氨酸硝化和线粒体聚集;此外,12-HETE 可显著降低氧消耗,并且当 mtNOS 被抑制时,12-HETE 的耗氧量增加^[20]。

3.2 12-HETE 调节 NOX 活性,促进活性氧(ROS)的生成:胰腺 β 细胞中的氧化应激是 β 细胞功能丧失相关疾病的致病因素。然而,促炎细胞因子增加、游离脂肪酸(FFA)增多和葡萄糖水平升高都是 ROS 的有效诱导剂。在 β 细胞内,ROS 来源于线粒体应激、内质网应激(ERs)和潜在的 NOX 活化。已经证明 12-HETE 促进 ROS 生成,ROS 通过激活转录因子 NF- κ B 来调节诸多基因表达,12-HETE 显著增加了磷酸化的 NF- κ B 水平。研究表明,细胞因子等可活化 12-LOX,促进 12-HETE 的生成,12-HETE 通过调节 NOX-1 的活性可促进 ROS 的生成,导致 β 细胞功能障碍^[21]。而 12-LOX 阻断剂对 12-HETE 诱导的 ROS 形成没有影响。有研究证实,12-HETE 可调节视网膜内皮细胞中的 NOX 活性和 NOX2 表达^[22]。近来研究显示,12-LOX 特异性抑制剂可减弱葡萄糖和乳酸促进 ROS 形成的能力,反过来验证了

12-HETE 可促进 ROS 的生成^[23]。

3.3 12-HETE 调节糖尿病视网膜 ERs: 糖尿病 WT 小鼠视网膜中许多 ERs 标记基因 mRNA 表达上调,包括 Xbp1、Eif2 α 、Atf6、Pdi 和 Chop;与糖尿病 WT 小鼠相比,这些标志物在糖尿病 12/15-LOX^{-/-} 小鼠视网膜中显著降低,特别是 Xbp1、Atf6、Pdi 和 Chop;此外,正常小鼠玻璃体内注射 12-HETE 后 1 周,视网膜 ERs 标记基因(包括 Eif2 α 、钙联蛋白、Chop 和 Pdi)mRNA 表达水平上调;而注射 12-HETE 的小鼠视网膜中磷酸化蛋白激酶 R 样内质网激酶或蛋白激酶 R 样内质网激酶(p-PERK/PERK)、转录激活因子 4(ATF4)水平显著增加。证明 12-HETE 参与了糖尿病视网膜 ERs 的调节^[24]。

4 12-HETE 的调节

12-HETE 的调节方式多种多样,可根据其生成的通路阻断 12-HETE 的受体,还可采用 12-LOX 抑制剂抑制 12-LOX 活性,或者通过其他一些化学物质调节 12-HETE 的生成。

4.1 受体的调节: 过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)是配体依赖性核受体家族,其涉及细胞发育和体内平衡等诸多方面的调节,包括葡萄糖代谢、脂肪细胞分化和巨噬细胞功能。PPAR 还可通过抑制促炎转录因子 NF- κ B 表达从而在抑制炎症中起重要作用。12-HETE 参与脑缺血后 PPAR γ 的调节及其对缺血诱导的炎症反应的影响。外源性 12-HETE 可增加缺血大鼠 PPAR γ 蛋白水平、核转位和 DNA 结合活性,提示 PPAR γ 的激活^[25]。

研究表明,大鼠神经元具有 12/15-HETE 受体,其通过 Gi/o-蛋白质连接与 L-型钙通道、N-型钙通道和腺苷酸环化酶耦联。推测可能存在 12-HETE 的 G 蛋白耦联受体。GPR31 是一种质膜孤儿 G 蛋白耦联受体,其对 12-HETE 表现出高亲和力,因此, GPR31 被命名为 12-HETE 受体(12-HETER)。此外, 12-HETE/12-HETER 相互作用导致细胞外信号调节激酶 1/2(ERK1/2)、丝裂素活化蛋白激酶激酶(MEK)和 NF- κ B 的活化。敲除 12-HETER 可特异性抑制 12-HETE 刺激的细胞侵袭^[26]。最近国内一项研究中确定了 AA-ALOX12-12-HETE-GPR31 信号轴是肝脏 I/R 过程的关键决定因素^[16]。

4.2 酶的抑制剂: 12-LOX 抑制剂抑制 12-LOX 活性可减少 12-HETE 的生成。12-LOX 抑制剂种类较多,目前发现的有去甲二氢愈创木酸(NDGA)、N-苄基-N-羟基-5-苯基戊酰胺(BHPP)、黄芩素、肉桂基-3,4-二羟基氨基肉桂酸酯(CDC)、ML355、NCTT-956,其中参与氧化应激的抑制剂有黄芩素、CDC、ML355、NCTT-956,而黄芩素作为一种中成药在临床上用于治疗感染性疾病,进一步表明 12/15-LOX 抑制剂具有重要的临床意义。目前对 12-LOX 抑制剂的研究见表 1。

4.3 其他调节方式: OPC-29030 是一种血小板黏附抑制剂,也是 12-HETE 抑制剂,其可以通过人血小板抑制 12-HETE 的产生。当凝血酶刺激人血小板后, 12-LOX 从细胞质转运到细胞膜, OPC-29030 则以剂量依赖性方式抑制酶转运。OPC-29030 刺激细胞膜中 12-LOX 蛋白减少似乎与 12-HETE 产生相关^[32]。

雌二醇(E₂)可使 12-LOX mRNA 表达增加 2~3 倍,并引起 12-HETE 产生增加。如前所述, 12-HETE 可增加血管平滑肌(VSMC)中 ROS 的产生,同时 E₂ 也可诱导 VSMC 产生 ROS,研究显示, E₂ 和 12-HETE 可增加 VSMC 中的 ROS, E₂ 依赖的 ROS 产生和 12-HETE 诱导的 ROS 产生可被 NOX 抑制剂及 ERs 拮抗剂阻断,表明 E₂ 通过诱导 12-HETE 产生进而增加 ROS 产生^[33]。

5 展望

近年来, 12-LOX 和 12-HETE 与各种疾病及其病理生理之间的关系已引起普遍关注,许多相关研究已经明确 12-HETE 与炎症及氧化应激等疾病密切相关,它参与白细胞渗出、血管通透性增加、促进炎性介质生成等病理生理过程,促进刺激 mtNOS 活性、调节 NOX 活性、参与糖尿病视网膜 ERs 的调节。但 12-LOX 在炎症及氧化应激中的作用机制及信号通路仍未完全阐明。随着分子生物学的发展,以 12-LOX 及 12-HETE 为切入点揭示炎症和氧化应激的发病机制,探索炎症、感染性疾病治疗的新药物,寻求感染性疾病治疗的潜在治疗靶点,为感染性疾病诊断治疗提供新的视野。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

表 1 12-LOX 抑制剂及其作用

12-LOX 抑制剂	作用机制
黄芩素	黄芩素为血小板型 12-LOX 抑制剂。给糖尿病大鼠注射黄芩素可改善糖尿病诱导的小胶质细胞激活,减少促炎细胞因子和 VEGF 的表达,并显著降低视网膜内的血管通透性 ^[27] ;黄芩素可减轻足底内注射角叉菜胶引起的外周炎症致触觉异常性疼痛 ^[28]
ML355	人血小板型 12-LOX 抑制剂。ML355 可减少小鼠/人 β 细胞中的 12-HETE,抑制人胰岛表达 12-HETE ^[29] ; ML355 可减弱葡萄糖和乳酸促进 ROS 形成的能力 ^[23]
CDC	血小板型 12-LOX 抑制剂。CDC 可降低血管通透性,在急性肺损伤中可能有治疗作用 ^[18] ;CDC 可减少肺间质和肺泡区中性粒细胞积聚,减少肺水肿形成和减轻肺损伤 ^[18] ;CDC 可降低细胞因子诱导的 p38MAPK 活性 ^[30]
NCTT-956	特异性 12-LOX 抑制剂。NCTT-956 可阻断 PKC 活化、聚集、颗粒分泌和血小板膜蛋白 α IIb β 3 活化 ^[31] ; NCTT-956 可减少细胞因子诱导的大鼠胰岛细胞瘤细胞株 INS-1 β 细胞 NOX-1 表达,阻断 INS-1 β 细胞中由细胞因子诱导的 ROS 生成和含 caspase-3 的裂解 ^[21]

注:12-LOX 为 12-脂氧合酶,CDC 为肉桂基-3,4-二羟基氨基肉桂酸酯,VEGF 为血管内皮生长因子,12-HETE 为 12-羟基二十碳四烯酸,ROS 为活性氧,p38MAPK 为 p38 丝裂素活化蛋白激酶,PKC 为蛋白激酶 C,NOX-1 为还原型辅酶 II 氧化酶 1,caspase-3 为天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 3

参考文献

- [1] Pinckard RN. The "new" chemical mediators of inflammation [J]. *Monogr Pathol*, 1982 (23): 38–53.
- [2] Gross GJ, Falck JR, Gross ER, et al. Cytochrome P450 and arachidonic acid metabolites: role in myocardial ischemia/reperfusion injury revisited [J]. *Cardiovasc Res*, 2005, 68 (1): 18–25. DOI: 10.1016/j.cardiores.2005.06.007.
- [3] Pilkington SM, Murphy SA, Kudva S, et al. COX inhibition reduces vasodilator PGE2 but is shown to increase levels of chemoattractant 12-HETE *in vivo* in human sunburn [J]. *Exp Dermatol*, 2015, 24 (10): 790–791. DOI: 10.1111/exd.12734.
- [4] Yoshimoto T, Takahashi Y. Arachidonate 12-lipoxygenases [J]. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 2002, 68–69: 245–262. DOI: 10.1016/S0090-6980(02)00034-5.
- [5] Cunningham FM, Woollard PM. 12(R)-hydroxy-5,8,10,14-eicosatetraenoic acid is a chemoattractant for human polymorphonuclear leukocytes *in vitro* [J]. *Prostaglandins*, 1987, 34 (1): 71–78. DOI: 10.1016/0090-6980(87)90264-4.
- [6] 蔡侃儒, 汪文斐, 张洁云, 等. 花生四烯酸代谢产物 12-HETE 与结核病发生发展的相关性 [J]. *中国热带医学*, 2018, 18 (6): 531–533. DOI: 10.13604/j.cnki.46-1064/r.2018.06.04. Cai KR, Wang WF, Zhang JY, et al. Arachidonic acid metabolite 12-HETE level and its correlation with the occurrence and development of tuberculosis [J]. *China Tropical Med*, 2018, 18 (6): 531–533. DOI: 10.13604/j.cnki.46-1064/r.2018.06.04.
- [7] Hajek AR, Lindley AR, Favoreto S Jr, et al. 12/15-lipoxygenase deficiency protects mice from allergic airways inflammation and increases secretory IgA levels [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2008, 122 (3): 633–639. e3. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.06.021.
- [8] 苏林龙, 汪文斐, 张洁云. 结核病与 12-羟基二十碳四烯酸的相关性研究 [J]. *中国医学工程*, 2017, 25 (5): 52–54. DOI: 10.19338/j.issn.1672-2019.2017.05.013. Su LL, Wang WF, Zhang JY. Relationship between tuberculosis and 12-hydroxyeicosatetraenoic acid [J]. *China Med Eng*, 2017, 25 (5): 52–54. DOI: 10.19338/j.issn.1672-2019.2017.05.013.
- [9] Rossaint J, Nadler JL, Ley K, et al. Eliminating or blocking 12/15-lipoxygenase reduces neutrophil recruitment in mouse models of acute lung injury [J]. *Crit Care*, 2012, 16 (5): R166. DOI: 10.1186/cc11518.
- [10] Ibrahim AS, Saleh H, El-Shafey M, et al. Targeting of 12/15-lipoxygenase in retinal endothelial cells, but not in monocytes/macrophages, attenuates high glucose-induced retinal leukostasis [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2017, 1862 (6): 636–645. DOI: 10.1016/j.bbalip.2017.03.010.
- [11] Ibrahim AS, Elshafey S, Sellak H, et al. A lipidomic screen of hyperglycemia-treated HRECs links 12/15-lipoxygenase to microvascular dysfunction during diabetic retinopathy via NADPH oxidase [J]. *J Lipid Res*, 2015, 56 (3): 599–611. DOI: 10.1194/jlr.M056069.
- [12] Mabalirajan U, Rehman R, Ahmad T, et al. 12/15-lipoxygenase expressed in non-epithelial cells causes airway epithelial injury in asthma [J]. *Sci Rep*, 2013, 3: 1540. DOI: 10.1038/srep01540.
- [13] Witola WH, Liu SR, Montpetit A, et al. ALOX12 in human toxoplasmosis [J]. *Infect Immun*, 2014, 82 (7): 2670–2679. DOI: 10.1128/IAI.01505-13.
- [14] Serhan CN, Jain A, Marleau S, et al. Reduced inflammation and tissue damage in transgenic rabbits overexpressing 15-lipoxygenase and endogenous anti-inflammatory lipid mediators [J]. *J Immunol*, 2003, 171 (12): 6856–6865. DOI: 10.4049/jimmunol.171.12.6856.
- [15] Wen Y, Gu J, Vandenhoff GE, et al. Role of 12/15-lipoxygenase in the expression of MCP-1 in mouse macrophages [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2008, 294 (4): H1933–1938. DOI: 10.1152/ajpheart.00260.2007.
- [16] Zhang XJ, Cheng X, Yan ZZ, et al. An ALOX12–12-HETE–GPR31 signaling axis is a key mediator of hepatic ischemia-reperfusion injury [J]. *Nat Med*, 2018, 24 (1): 73–83. DOI: 10.1038/nm.4451.
- [17] Wang MM, Reynaud D, Pace-Asciak CR. *In vivo* stimulation of 12(S)-lipoxygenase in the rat skin by bradykinin and platelet activating factor: formation of 12(S)-HETE and hexoxilins, and actions on vascular permeability [J]. *Biochim Biophys Acta*, 1999, 1436 (3): 354–362. DOI: 10.1016/S0005-2760(98)00128-3.
- [18] 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. DOI: 10.1016/j.bbalip.2014.12.017.
- [19] Srinivasan S, Morgan MT, Fiedler TL, et al. Metabolic signatures of bacterial vaginosis [J]. *MBio*, 2015, 6 (2). pii: e00204–00215. DOI: 10.1128/mBio.00204–15.
- [20] Nazarewicz RR, Zenebe WJ, Parihar A, et al. 12(S)-hydroperoxyeicosatetraenoic acid (12-HETE) increases mitochondrial nitric oxide by increasing intramitochondrial calcium [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2007, 468 (1): 114–120. DOI: 10.1016/j.abb.2007.09.018.
- [21] Weaver JR, Holman TR, Imai Y, et al. Integration of pro-inflammatory cytokines, 12-lipoxygenase and NOX-1 in pancreatic islet beta cell dysfunction [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2012, 358 (1): 88–95. DOI: 10.1016/j.mce.2012.03.004.
- [22] Othman A, Ahmad S, Megyeri S, et al. 12/15-lipoxygenase-derived lipid metabolites induce retinal endothelial cell barrier dysfunction: contribution of NADPH oxidase [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (2): e57254. DOI: 10.1371/journal.pone.0057254.
- [23] Kobzar G, Mardla V, Samel N. Glucose impairs aspirin inhibition in platelets through a NAD(P)H oxidase signaling pathway [J]. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 2017, 131: 33–40. DOI: 10.1016/j.prostaglandins.2017.07.004.
- [24] Elmasy K, Ibrahim AS, Saleh H, et al. Role of endoplasmic reticulum stress in 12/15-lipoxygenase-induced retinal microvascular dysfunction in a mouse model of diabetic retinopathy [J]. *Diabetologia*, 2018, 61 (5): 1220–1232. DOI: 10.1007/s00125-018-4560-z.
- [25] Sun L, Xu YW, Han J, et al. 12/15-lipoxygenase metabolites of arachidonic acid activate PPAR γ : a possible neuroprotective effect in ischemic brain [J]. *J Lipid Res*, 2015, 56 (3): 502–514. DOI: 10.1194/jlr.M053058.
- [26] Guo Y, Zhang W, Giroux C, et al. Identification of the orphan G protein-coupled receptor GPR31 as a receptor for 12-(S)-hydroxyeicosatetraenoic acid [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286 (39): 33832–33840. DOI: 10.1074/jbc.M110.216564.
- [27] Al-Shabraway M, Mussell R, Kahook K, et al. Increased expression and activity of 12-lipoxygenase in oxygen-induced ischemic retinopathy and proliferative diabetic retinopathy: implications in retinal neovascularization [J]. *Diabetes*, 2011, 60 (2): 614–624. DOI: 10.2337/db10-0008.
- [28] Gregus AM, Dumlao DS, Wei SC, et al. Systematic analysis of rat 12/15-lipoxygenase enzymes reveals critical role for spinal eLOX3 hexoxilin synthase activity in inflammatory hyperalgesia [J]. *FASEB J*, 2013, 27 (5): 1939–1949. DOI: 10.1096/fj.12-217414.
- [29] Luci D, Jameson JB II, Yasgar A, et al. Discovery of ML355, a potent and selective inhibitor of human 12-lipoxygenase [DB/OL]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US). 2010(2014-09-18)[2019-02-18].
- [30] Ma K, Nunemaker CS, Wu R, et al. 12-lipoxygenase products reduce insulin secretion and β -cell viability in human islets [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95 (2): 887–893. DOI: 10.1210/jc.2009-1102.
- [31] Yeung J, Apopa PL, Vesci J, et al. Protein kinase C regulation of 12-lipoxygenase-mediated human platelet activation [J]. *Mol Pharmacol*, 2012, 81 (3): 420–430. DOI: 10.1124/mol.111.075630.
- [32] Kawasaki K, Komori K, Okazaki J, et al. Inhibition of 12(S)-hydroxyeicosatetraenoic acid (12-HETE) production suppressed the intimal hyperplasia caused by poor-runoff conditions in the rabbit autologous vein grafts [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2000, 36 (5): 555–563. DOI: 10.1097/00005344-200011000-00003.
- [33] Somjen D, Kohen F, Limor R, et al. Estradiol-17 β increases 12- and 15-lipoxygenase (type2) expression and activity and reactive oxygen species in human umbilical vascular smooth muscle cells [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2016, 163: 28–34. DOI: 10.1016/j.jsmb.2016.03.032.

(收稿日期: 2019-03-26)