



DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2015.04.017

[www.csumed.org/xbwk/fileup/PDF/201504438.pdf](http://www.csumed.org/xbwk/fileup/PDF/201504438.pdf)

## 5-脂氧合酶在人体组织中的表达及其与疾病的关系

唐石树, 胡建安

(中南大学公共卫生学院劳动卫生与环境卫生学系, 长沙 410078)

**[摘要]** 5-脂氧合酶(5-lipoxygenase, 5-LOX)是LOX同工酶中研究较为深入的一种氧化代谢酶, 它普遍存在于人体各种组织细胞中, 参与内源和外源化学物的氧化代谢, 产生多种代谢产物, 与人体的炎症、哮喘、动脉粥样硬化和肿瘤等疾病的发生有关。5-LOX在人体正常组织或器官中表达很少, 而当组织或器官发生异常时表达增多, 甚至过度表达。5-LOX与人体的卵巢、脑、心血管、肺、肝、胰腺等组织的许多疾病有关, 其异常表达往往会促进疾病的发生和发展。

**[关键词]** 5-脂氧合酶; 代谢产物; 炎症; 肿瘤

## Expression of 5-lipoxygenase in human tissues and its association with disease

TANG Shishu, HU Jian'an

(Department of Occupational and Environmental Health, School of Public Health, Central South University, Changsha 410078, China)

### ABSTRACT

5-Lipoxygenase, one of lipoxygenase isozymes, is a well-studied oxidative metabolism enzyme. It widely exists in various human tissues and cells, participates in the oxidative metabolism of endogenous and exogenous chemicals, and produces a variety of metabolites, all of which contribute to the occurrence of human diseases, such as inflammation, asthma, atherosclerosis, and tumor and so on. The expression of 5-lipoxygenase is at low level in normal human tissues while at high level in abnormal tissues. 5-Lipoxygenase is closely related to many kinds of diseases in human ovary, brain, cardiovascular system, lung, liver, pancreas and other tissues. The abnormal expression of 5-lipoxygenase tends to promote the development of the disease.

### KEY WORDS

5-lipoxygenase; metabolites; inflammation; tumor

收稿日期(Date of reception): 2014-10-27

第一作者(First author): 唐石树, Email: tangshishu@163.com

通信作者(Corresponding author): 胡建安, Email: jiananhu@csu.edu.cn

基金项目(Foundation item): 国家自然科学基金(81072331)。This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81072331).

近年来, 国内外有关5-脂氧合酶(5-lipoxygenase, 5-LOX)与疾病关系的研究已取得一定的成果, 已经在人体的许多组织或器官中发现有5-LOX的表达, 其在组织中的表达与人体许多疾病相关联, 它的异常表达往往会促进疾病的发生、发展。

## 1 5-LOX 对内源、外源化学物的氧化代谢作用

LOX是一组非血红素铁蛋白多功能氧化代谢酶, 普遍存在于动物、植物和人体的各种组织中。到目前为止, 已经在人体的许多组织细胞中发现有LOX, 其主要分布于细胞质, 在线粒体、微粒体和核膜上也有微量存在。LOX具有双重酶催化活性, 即催化多不饱和脂肪酸[如花生四烯酸(arachidonic acid, AA)]双加氧作用和对外源性化学物协同氧化。根据对底物AA氧化时加氧位点的不同, LOX主要分为5-LOX, 8-LOX, 12-LOX, 15-LOX四种同工酶亚型, 其中5-LOX是最常见的也是研究得最为深入的一种同工酶。

人体中5-LOX对AA有双加氧作用, 可催化AA氧化为5-羟过氧化二十碳四烯酸(5-hydroperoxyeicosatetraenoic acid, 5-HPETE), 随后转化成5-羟基二十碳四烯酸(5-hydroxyeicosatetraenoic acid, 5-HETE), 或进一步被氧化形成不稳定的环氧化物白三烯A<sub>4</sub>(leukotriene A<sub>4</sub>, LTA<sub>4</sub>), 然后LTA<sub>4</sub>既可以转化成LTB<sub>4</sub>, 又可以在LTA<sub>4</sub>水解酶的作用下水解生成半胱氨酰白三烯(cysteinyl leukotrienes, CysLTs)<sup>[1-2]</sup>, 包括LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>和LTE<sub>4</sub>。LTA<sub>4</sub>, LTB<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>和LTE<sub>4</sub>一起统称为LTs, 5-LOX催化AA生成的这些下游产物在动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)、炎症、哮喘、肿瘤等疾病的发生和发展中起重要的促进作用。

LOX能介导环境污染物、工业化学物、药物等上百种外源化学物的代谢, 发生环氧化、羟基化、磺化氧化作用, 脱硫作用及N-去甲基等不同形式的氧化反应<sup>[3]</sup>, 可使化学物氧化、活化, 产生毒效应。在人支气管上皮细胞中, 5-LOX能够介导苯并(a)芘[benzo(a)pyrene, B(a)P]发生环氧化反应生成B(a)P-7, 8-环氧化物, 再进一步代谢生成亲电子物质与DNA结合, 导致DNA结构损伤, 最终可能产生致癌、致畸、致突变效应; 也可以氧化联苯胺、丙烯腈、4-氨基联苯分别生成二亚胺联苯胺、2-氟环氧乙烷、4, 4-偶氮二联苯等代谢物, 后者可直接或进一步形成活性氧物质和亲电子物质, 导致氧化应激和DNA损伤<sup>[4-7]</sup>, 从而对人体可

能产生致癌或其他毒性作用。

## 2 5-LOX 在卵巢组织中的表达与疾病的关联

在我国卵巢癌是女性生殖系统中常见的恶性肿瘤<sup>[8]</sup>, 5-LOX在人卵巢癌组织中的表达已有报道。钱晓丹等<sup>[9]</sup>通过免疫组织化学法对上皮性卵巢肿瘤组织(包括良性、交界性和恶性)和正常对照卵巢上皮组织中5-LOX的表达进行检测, 发现5-LOX在正常对照组织中检测不出, 在良性卵巢组织中呈弱表达, 而在交界性上皮卵巢肿瘤组织和恶性卵巢肿瘤组织中的阳性表达率均达到百分之百。而且, 5-LOX的表达强度还与病理分级、临床分期密切相关。病理分级中G<sub>1</sub>~G<sub>2</sub>级5-LOX的表达明显低于G<sub>3</sub>级, 临床国际妇产科联盟(FIGO)分期中I~II期5-LOX的表达明显低于III~IV期。另外, 在一个化学物诱导大鼠卵巢癌的实验<sup>[10]</sup>, 也得到了相似的结果。这表明5-LOX在分化程度越低、临床表现越严重的组织中表达越高, 提示5-LOX的表达可能与卵巢癌的发生及癌细胞的增殖、分化、恶性侵袭有关。Freedman等<sup>[11]</sup>对卵巢肿瘤晚期患者的研究显示, 5-LOX在卵巢癌中有表达, 且5-LOX作用AA产生的下游产物5-HETE和LTB<sub>4</sub>可能是促进卵巢癌发生、发展的影响因素。另一项对卵巢肿瘤患者的研究<sup>[12]</sup>也提示: LTs是一种重要的炎症介质, 5-LOX催化AA形成的LTs在卵巢癌中能够被检测到。此外, 5-LOX基因作为一种炎症相关基因, 其遗传变异也与卵巢癌的发病风险密切相关<sup>[13]</sup>。

流行病学调查显示: 盆腔感染或者盆腔炎是卵巢癌的危险因素<sup>[14]</sup>, 炎症为癌细胞的生长、侵袭和转移创造了有利条件<sup>[15]</sup>, 通常认为AA代谢在炎症细胞的功能发挥过程中起主要作用。5-LOX与炎症的关系密切, 其催化AA生成的代谢产物LTA<sub>4</sub>, 5-HETE和LTB<sub>4</sub>通过介导和增强炎症细胞的炎症反应, 在与炎症相关癌症的发生、发展中起重要作用。5-HETE和LTB<sub>4</sub>还能促进可控性炎症向非可控性炎症恶性转化<sup>[16]</sup>, 此外, LTB<sub>4</sub>还能促进肿瘤细胞增殖, 抑制细胞凋亡、分化, 以及通过活化血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)直接刺激新生血管的形成, 从而为肿瘤细胞的持续增殖和恶性侵袭、转移提供了必要的条件<sup>[17]</sup>。因此, 可通过一定的方法(如使用5-LOX抑制剂或利用基因沉默技术)沉默5-LOX基因来抑制5-LOX的表达, 阻断AA的代谢, 减少炎症介质的产生, 干预非可控性炎症向恶性炎症转化, 可能对卵巢炎症诱发的恶性肿瘤的形成有一定的预防作用。另外, 5-LOX的表达水平也有可能

作为卵巢肿瘤恶性转化的标志,有利于提高卵巢肿瘤的鉴别诊断水平及预后效果评估等。

### 3 5-LOX 在脑组织中的表达与疾病的关联

脑细胞胶质瘤是成人最常见的脑肿瘤,5-LOX的表达与脑细胞胶质瘤的发生相关。Ishii等<sup>[18]</sup>运用免疫组织化学法对42例不同类型脑肿瘤患者进行了5-LOX表达的检测,结果显示5-LOX在胶质母细胞瘤、脑膜瘤、星形细胞瘤、胚胎发育不良性神经上皮和转移性脑肿瘤细胞的细胞质、细胞核或核膜中均有表达,而应用5-LOX抑制剂(AA861)和LTC<sub>4</sub>水解酶抑制剂(乌苯美司)都能抑制癌细胞的增殖,该研究提示5-LOX通路或5-LOX-LTC<sub>4</sub>通路在人脑胶质瘤细胞系的增殖中起到了重要的作用。Rajaraman等<sup>[19]</sup>研究了148个先天免疫基因及其周围常见基因的单核苷酸多态性与成人脑细胞胶质瘤关系,结果表明5-LOX基因的多态性也与成人脑细胞胶质瘤的发生有密切关系。

脑卒中是一种急性脑血管疾病,在影响脑卒中发生的众多因素中,AS的形成和发展起着十分重要的作用。LTs是参与炎症反应的一类重要炎症介质,其参与的炎症反应被认为是AS的主要致病机制,而5-脂氧合酶激活蛋白(5-lipoxygenase activating protein, FLAP)/5-LOX通路可以形成LTs。值得注意的是FLAP是5-LOX活化和LTs合成所必需的,FLAP在LTs生物合成的初始阶段起着十分重要的作用,其既是炎症介质LTs产生旁路的一个调节点,又是LTs生物合成中的关键酶5-LOX活化的一个特定的激活蛋白。因此,FLAP和5-LOX被认为与脑卒中的发生关系密切。另外,FLAP基因编码FLAP可以影响5-LOX的活性和LTs的合成,从而影响脑卒中的发生<sup>[20]</sup>,这可能是FLAP基因突变增强了5-LOX的活性,导致动脉血管壁中的LTs合成增多,炎症介质分泌增加,从而引发血管炎症和AS的形成,最终导致管腔狭窄、损坏和破裂<sup>[21]</sup>,促进脑卒中的发生。

中枢神经系统退行性疾病除了与老龄化有关外,也可能与5-LOX的表达有关。阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种复杂的中枢神经系统退行性疾病,Chu等<sup>[22]</sup>在一项人体细胞实验中发现:与健康对照组相比,5-LOX的蛋白表达水平在AD患者的脑中较高,这可能与5-LOX能活化cAMP反应元件结合蛋白,促进β淀粉样蛋白的形成,从而促进AD等中枢神经系统退行性疾病的发生有关,因此该项研究提示在治疗和预防AD的过程中,5-LOX抑制剂药物可能是对患者有益的。

Ikonomovic等<sup>[23]</sup>认为AD患者海马区5-LOX蛋白的表达增加,促进了神经细胞炎症的发生并导致进一步的病理变化,最终导致AD的发生、发展。此外,有别于过去传统认为AD的经典致病因素是炎症,Manev等<sup>[24]</sup>还认为中枢神经系统中的γ-分泌酶复合物等细胞内某些组成成分、5-LOX途径形成的特定脂质分子、G蛋白偶联受体的类型和存在部位以及某些特定的中枢神经细胞中存在5-LOX的表达都与AD的发生密切相关。值得关注的是,Di Francesco等<sup>[25]</sup>在研究迟发型阿尔茨海默病(late onset Alzheimer's disease, LOAD)的过程中发现,与健康对照组相比,LOAD病人外周血单核细胞中5-LOX基因启动子区甲基化状态降低,使得5-LOX基因表达增加,5-LOX蛋白和5-LOX代谢产物LTB<sub>4</sub>升高且差异具有统计学意义。这从表观遗传机制调控方面说明,5-LOX基因启动子区DNA甲基化状态改变可以通过影响5-LOX基因的表达而影响到AD的发生、发展,这提示通过提高5-LOX基因启动子区DNA甲基化状态或者抑制5-LOX基因表达,减少5-LOX蛋白及其下游产物的生成,可能治疗AD有益。

另外,儿童肾上腺脑白质营养不良(childhood adrenoleukodystrophy, cALD)的发生也可能与5-LOX的表达有关。Khan等<sup>[26]</sup>发现长链脂肪酸在体内的聚积和5-LOX通路过程中产生的脂质介质一起衍生的脂毒性作用,可导致大脑的病理变化,从而促进cALD的发生、发展。

### 4 5-LOX 在心组织中的表达与疾病的关联

冠心病发生的病理生理过程是一个多因素、多环节致病的复杂过程,AS是其主要的病理基础,而炎症又是AS形成过程中的一个关键性致病因素<sup>[27]</sup>。5-LOX催化AA生成的代谢产物在炎症细胞功能发挥过程中起主要作用,因此5-LOX的过度表达可能是冠心病发病过程中的一个重要影响因素。Cipollone等<sup>[28]</sup>在研究AS的过程中发现:相对无症状者来说,5-LOX的表达水平在有症状者的血管斑块中明显升高。Bäck等<sup>[29]</sup>在体外培养人冠状动脉平滑肌细胞时发现:LTB<sub>4</sub>能够促使人冠状动脉平滑肌细胞的迁移和增殖,这可能对冠状AS的形成有促进作用。急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)是冠心病最严重的类型之一,何国平等<sup>[30]</sup>在研究中发现:AMI患者血清中的LTB<sub>4</sub>水平明显高于对照组,提示LTB<sub>4</sub>可能作为一种炎症因子参与不稳定斑块的形成,在AMI发病过程中起促进作用。急性冠状动脉综合征(acute coronary

syndrome, ACS)是冠心病的一种严重类型, Tardif等<sup>[31]</sup>在研究5-LOX抑制剂VIA-2291对191例ACS患者作用的双盲研究中发现:与安慰剂组相比,服用VIA-2291十二周后,抑制剂组病人血液中LTB<sub>4</sub>水平和尿中LTE<sub>4</sub>水平均降低且差异有统计学意义,整个实验过程中也无不良事件发生。这提示VIA-2291是一种比较安全的5-LOX抑制剂,其通过减少5-LOX通路下游产物LTB<sub>4</sub>和LTE<sub>4</sub>的生成,可能会对冠心病的治疗产生积极的作用。另外, Nagy等<sup>[32]</sup>对68例主动脉瓣狭窄病人进行研究发现,5-LOX在狭窄主动脉瓣中表达比在正常主动脉瓣中要高,且5-LOX的表达程度与主动脉瓣的狭窄程度有显著的相关性。这可能与5-LOX通路下游产物LTC<sub>4</sub>能增加细胞内钙离子的浓度,增加活性氧类物质的产生和减少线粒体膜电位的变化,导致正常肌成纤维细胞胞质变化和钙化有关。

AA经5-LOX代谢转化为LTB<sub>4</sub>和CysLTs,其中,LTB<sub>4</sub>是一种很强的炎性细胞趋化剂,可引起巨噬细胞、中性粒细胞、淋巴细胞和嗜酸性粒细胞等聚集和激活;CysLTs也是一类活性很强的炎症介质,CysLTs通过CysLT受体(包括CysLT<sub>1</sub>受体和CysLT<sub>2</sub>受体)能介导多种炎症病理反应<sup>[33]</sup>,参与AS和主动脉狭窄的病理生理过程,促进AS和血管变狭窄,进而导致冠心病和主动脉狭窄的发生和发展。因此,有研究者<sup>[34]</sup>提出应用5-LOX抑制剂和5-LOX基因沉默技术对抑制AS的发生、发展有很好的效果,有利于治疗冠心病和主动脉狭窄。

## 5 5-LOX 在肾组织中的表达与疾病的关联

肾细胞癌(renal cell carcinoma, RCC)是泌尿系统的常见肿瘤,发病率较高,早期诊断困难,预后差。5-LOX的过度表达与肾细胞癌的发生、发展有密切联系。王彦彬等<sup>[35]</sup>利用免疫组织化学法对RCC组织中5-LOX表达情况进行了检测,结果发现5-LOX在RCC组织中的表达明显要高于正常肾组织,其表达强度与RCC组织中病理分级、临床分期有关。在病理分级中,5-LOX的表达水平在I, II, III级中依次递增;在临床分期中, I, II期5-LOX的表达水平低于III, IV期。Faronato等<sup>[36]</sup>通过免疫组织化学和RT-PCR方法分析了58例RCC的5-LOX表达情况,也获得以上类似结果。这说明5-LOX在分化程度越低、临床表现越严重的组织中表达越高,提示5-LOX的表达可能与RCC的发生及癌细胞的增殖、分化、恶性侵袭有关。其机制可能是5-LOX下游产物5-HETE和LTB<sub>4</sub>能促进VEGF的生成<sup>[37-38]</sup>,后者刺激新生血管的形成,为肿瘤细胞

的持续增殖提供了必要的条件,从而促进RCC的发生、发展。因此,5-LOX的表达水平有可能作为RCC恶性转化的标志,其抑制剂可能作为一种有价值的药物用于预防和治疗RCC。

过敏性紫癜肾炎(Henoch-Schonlein purpura nephritis, HSPN)是一种常见的血管炎症性疾病。陈晓英<sup>[39]</sup>对34例HSPN患儿的研究发现:与健康对照组相比,HSPN患儿血清LTB<sub>4</sub>和尿液中LTB<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub>的含量都明显增高。上述5-LOX催化AA的代谢产物LTB<sub>4</sub>和LTC<sub>4</sub>过量增加,提示HSPN中存在5-LOX的过度表达。

另外,FLAP基因FLAP可以影响5-LOX的活性,Yoshida等<sup>[40]</sup>认为FLAP基因多态性与慢性肾疾病的发病具有显著相关性,FLAP的某些基因(如rs3803278)是慢性肾疾病的易感基因,这可能与FLAP基因突变增强了5-LOX的活性,导致肾血管壁中的LTs合成增多,炎症介质分泌增加,从而促进了慢性肾疾病的发生和发展。Câmara等<sup>[41]</sup>认为5-LOX也与慢性肾疾病的发病和肾移植发生的排斥反应有关,这可能与5-LOX催化AA产生的代谢产物的促炎作用、氧化应激效应有关。

## 6 5-LOX 在肺组织中的表达与疾病的关联

肺癌是一种严重影响人类健康的恶性肿瘤,在与肺癌发生有关的众多因素中,5-LOX的作用逐渐被关注。张金标<sup>[42]</sup>在研究肺癌及其影响因素的过程中发现:COTL-1蛋白(coactosin-like protein-1)在肺癌原发病灶(非小细胞肺癌和小细胞肺癌)组织中的表达高于癌旁组织,且在低分化癌中的表达明显要高于高分化癌。COTL-1可能通过5-LOX起作用,它上调5-LOX的表达,然后引起5-LOX下游产物5-HETE和LTB<sub>4</sub>增加,从而促进肺癌的发生、发展,这提示5-LOX的过度表达可能在肺癌发病中起重要的促进作用。Avis等<sup>[43]</sup>利用免疫组织化学法在肺癌标本中检测到了5-LOX蛋白的高表达,也说明了5-LOX的这种促进作用。

哮喘的发病原因复杂,人们大多认为它是多基因遗传病,受遗传因素和环境因素的双重影响。Scott等<sup>[44]</sup>认为:白三烯LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>能使支气管收缩,而且其促炎作用、微血管渗透作用、黏液分泌作用与哮喘的发病更是密切,因此在临床上应用白三烯受体拮抗剂和5-LOX抑制剂对哮喘患者的治疗有效<sup>[45]</sup>。Tulah等<sup>[46]</sup>认为5-LOX激活蛋白基因多态性与5-LOX的代谢产物LTB<sub>4</sub>和CysLTs的形成有关,这可能与FLAP基因突变增强了5-LOX的活性,促使LTB<sub>4</sub>和CysLTs的合

成增加, 然后LTB<sub>4</sub>能使淋巴细胞和中性粒细胞在肺中聚集引起慢性阻塞性肺疾病的发生, CysLTs能够促进支气管收缩及气道炎症<sup>[47]</sup>引起哮喘病的发生。因此, FLAP基因的多态性与慢性阻塞性肺疾病的发生和哮喘的易感性有关。Tantisira等<sup>[48]</sup>对577例哮喘患者5个候选基因(包括5-LOX基因)中26个单核苷酸多态性位点进行研究, 发现人体药物遗传学位点的差异可导致患者对治疗哮喘药物(如5-LOX抑制剂齐留通)的敏感性也不同, 提示5-LOX基因多态性与药物治疗哮喘患者的效果有关。

临床实验显示在创伤后多器官功能衰竭中, 急性肺损伤第一个出现, 随后是肾功能衰竭和肝功能衰竭。5-LOX作为AA代谢转化为LTs的关键性酶在肺损伤中起了重要的作用。Moore等<sup>[49]</sup>认为5-LOX催化AA代谢的产物产生的炎症作用是引起急性肺损伤发病的重要原因。Eun等<sup>[50]</sup>认为: 5-LOX通路形成的LTB<sub>4</sub>及其 $\omega$ -氧化代谢产物(如20-OH-LTB<sub>4</sub>和20-COOH-LTB<sub>4</sub>)和非酶代谢物6-反式-LTB<sub>4</sub>, 都具有很强的吸附中性粒细胞的作用和激活人肺微血管内皮细胞的作用, 然后再通过炎症作用或促炎作用进一步导致急性肺损伤和随后的多器官功能衰竭。

## 7 5-LOX 在其他组织中的表达与疾病的关联

5-LOX还与多种其他组织肿瘤的发生、发展和转移有关, 在肝细胞癌、结肠癌、胰腺癌、膀胱肿瘤、胃癌的细胞株中发现5-LOX的表达增高。

李立祥等<sup>[51]</sup>研究发现肝细胞癌和癌旁组织中5-LOX mRNA的阳性表达率分别为30/48和12/48, 且差异有统计学意义, 提示5-LOX在肝细胞癌组织中的表达要高于癌旁组织。王家乐等<sup>[52]</sup>发现5-LOX在结肠癌组织中高度表达, 其表达与结肠癌的分期、浸润深度和转移显著相关。Hennig等<sup>[53]</sup>利用Western印迹和RT-PCR方法对胰腺癌、胰腺癌细胞株、正常胰腺组织中5-LOX的表达进行研究, 发现正常组织中无5-LOX表达, 而胰腺癌及其癌细胞株均存在5-LOX mRNA和蛋白质的高表达。Yoshimura等<sup>[54]</sup>利用免疫组织化学法分析了膀胱移行性细胞癌、膀胱炎、正常膀胱组织中5-LOX的表达差异, 结果发现5-LOX在癌组织中呈高表达, 而在膀胱炎和正常膀胱中呈轻微表达。李建英等<sup>[55]</sup>发现, 癌旁正常胃组织中5-LOX mRNA和蛋白质表达水平明显低于胃癌组织。

另外, 在乳腺癌<sup>[56]</sup>、睾丸癌<sup>[57]</sup>、前列腺癌<sup>[58]</sup>、食道癌<sup>[59]</sup>和口腔癌<sup>[60]</sup>等多种肿瘤组织中, 也可以检测到5-LOX的过度表达。

## 8 结语与展望

5-LOX在人体组织或器官中的异常表达与疾病(特别是肿瘤)的发生、发展密切相关, 这可能涉及到以下机制: 1) 5-LOX对人体内某些内源化学物的双加氧作用<sup>[1]</sup>; 2) 5-LOX对进入人体的某些外源化学物的协同氧化作用<sup>[4-7]</sup>; 3) 5-LOX促进炎症的发生和促进可控性炎症向非可控性炎症的恶性转化<sup>[16]</sup>; 4) 促进肿瘤细胞增殖, 抑制肿瘤细胞凋亡与分化<sup>[17]</sup>; 5) 促进肿瘤细胞的恶性侵袭与转移<sup>[17]</sup>; 6) 刺激肿瘤新生血管的形成<sup>[17,37-38]</sup>; 7) 5-LOX或FLAP基因多态性中某些易感基因导致人体更容易患病<sup>[19-20,40,46]</sup>; 8) 5-LOX基因启动子区DNA甲基化状态的改变<sup>[25]</sup>。

随着人们对5-LOX研究的不断深入, 其在疾病发生和发展中的作用将会越来越受到重视。今后不但要加强5-LOX在人体组织中的表达与疾病关系及其作用机制的研究, 也要加强5-LOX抑制剂及其与其他酶类联合抑制剂的开发和研究, 为疾病的治疗提供更多新思路, 从而预防和减少相关疾病的发生。另外, 随着分子生物学、遗传药理学和药物基因组学的发展以及“个体化医疗模式”的提出, 检测5-LOX或FLAP基因多态性中的易感基因、5-LOX基因启动子区甲基化状态的变化, 并联合检测其他疾病标志物, 开发有个体针对性的药物等将有利于帮助患者提高疗效, 减少毒副作用的发生, 这可能成为今后有关疾病治疗的趋势之一。

## 参考文献

- [1] Rådmark O, Samuelsson B. Regulation of the activity of 5-lipoxygenase, a key enzyme in leukotriene biosynthesis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 396(1): 105-110.
  - [2] Giannopoulos PE, Joshi YB, Praticò D. Novel lipid signaling pathways in Alzheimer's disease pathogenesis[J]. *Biochem Pharmacol*, 2014, 88(4): 560-564.
  - [3] Kulkarni AP. Lipoxygenase—a versatile biocatalyst for biotransformation of endobiotics and xenobiotics[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2001, 58(12/13): 1805-1825.
  - [4] 胡建安, 谭庆平, 黄云, 等. 人支气管上皮细胞5-脂氧合酶的表达与联苯胺的活化及细胞毒性[J]. *毒理学杂志*, 2007, 21(4): 338.
- HU Jianan, TAN Qingping, HUANG Yun, et al. The expression of 5-lipoxygenase in human bronchial epithelial cell and the activation and cytotoxicity of benzidine[J]. *Journal of Toxicology*, 2007, 21(4): 338.

- [5] 杨凤. 人支气管上皮细胞5-脂氧合酶表达与丙烯腈的活化及细胞毒性[D]. 长沙: 中南大学, 2010.  
YANG Feng. The expression of 5-lipoxygenase and the activation and cytotoxicity of acrylonitrile in human bronchial epithelial cell[D]. Changsha: Central South University, 2010.
- [6] 朱宏翔, 胡建安, 黄云, 等. 人支气管上皮细胞5-脂氧合酶介导4-氨基联苯的活化及DNA损伤[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2011, 25(2): 193-200.  
ZHU Hongxiang, HU Jian'an, HUANG Yun, et al. The activation of 4-Aminobiphenyl mediated by 5-lipoxygenase and DNA damage in human bronchial epithelial cell[J]. Chinese Journal of Pharmacology and Toxicology, 2011, 25(2): 193-200.
- [7] 陈昌可. 人支气管上皮细胞5-脂氧合酶介导的苯并(a)芘的活化及其细胞毒性[D]. 长沙: 中南大学, 2010.  
CHEN Changke. The activation and cytotoxicity of benzo(a)pyrene mediated by 5-lipoxygenase in human bronchial epithelial cell[D]. Changsha: Central South University, 2010.
- [8] Martin LP, Schilder RJ. Management of recurrent ovarian carcinoma: current status and future directions[J]. *Semin Oncol*, 2009, 36(2): 112-125.
- [9] 钱晓丹, 周彩云, 周慧君. 上皮性卵巢癌中5-脂氧合酶表达及临床意义[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2012, 28(3): 226-228.  
QIAN Xiaodan, ZHOU Caiyun, ZHOU Huijun. The expression of 5-LOX in epithelial ovarian carcinoma and its significance[J]. Chinese Journal of Practical Gynecology and Obstetrics, 2012, 28(3): 226-228.
- [10] 钱晓丹. 青蒿鳖甲方对化学诱导性大鼠卵巢癌COX-2/5-LOX生物学效应的干预[D]. 杭州: 浙江大学, 2012.  
QIAN Xiaodan. Intervention of QHBJ prescription with the biological effects of COX-2/5-LOX metabolic pathway of arachidonic acid on ovarian carcinogenesis induced by DMBA in rats[D]. Hangzhou: Zhejiang University, 2012.
- [11] Freedman RS, Wang E, Voiculescu S, et al. Comparative analysis of peritoneum and tumor eicosanoids and pathways in advanced ovarian cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(19): 5736-5744.
- [12] Rocconi RP, Kirby TO, Seitz RS, et al. Lipoxygenase pathway receptor expression in ovarian cancer[J]. *Reprod Sci*, 2008, 15(3): 321-326.
- [13] White KL, Schildkraut JM, Palmieri RT, et al. Ovarian cancer risk associated with inherited inflammation-related variants[J]. *Cancer Res*, 2012, 72(5): 1064-1069.
- [14] Ness RB, Grisso JA, Cottreau C, et al. Factors related to inflammation of the ovarian epithelium and risk of ovarian cancer[J]. *Epidemiology*, 2000, 11(2): 111-117.
- [15] Mantovani A, Sica A. Macrophages, innate immunity and cancer: balance, tolerance, and diversity[J]. *Curr Opin Immunol*, 2010, 22(2): 231-237.
- [16] Serhan CN. Resolution phase of inflammation: novel endogenous anti-inflammatory and proresolving lipid mediators and pathways[J]. *Annu Rev Immunol*, 2007, 25: 101-137.
- [17] Giordano FJ, Johnson RS. Angiogenesis: the role of the microenvironment in flipping the switch[J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2001, 11(1): 35-40.
- [18] Ishii K, Zaito M, Yonemitsu N, et al. 5-lipoxygenase pathway promotes cell proliferation in human glioma cell lines[J]. *Clin Neuropathol*, 2009, 28(6): 445-452.
- [19] Rajaraman P, Brenner AV, Butler MA, et al. Common variation in genes related to innate immunity and risk of adult glioma[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2009, 18(5): 1651-1658.
- [20] 孙昊. ALOX5AP基因多态性与中国华东地区脑卒中易感性的分子流行病学研究[D]. 南京: 南京医科大学, 2010.  
SUN Hao. Molecular Epidemiological study on ALOX5AP gene and risk of stroke in Eastern Chinese Han population[D]. Nanjing: Nanjing Medical University, 2010.
- [21] Funk CD. Leukotriene modifiers as potential therapeutics for cardiovascular disease[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2005, 4(8): 664-672.
- [22] Chu J, Praticò D. 5-lipoxygenase as an endogenous modulator of amyloid  $\beta$  formation in vivo[J]. *Ann Neurol*, 2011, 69(1): 34-46.
- [23] Ikonovic MD, Abrahamson EE, Uz T, et al. Increased 5-lipoxygenase immunoreactivity in the hippocampus of patients with Alzheimer's disease[J]. *J Histochem Cytochem*, 2008, 56(12): 1065-1073.
- [24] Manev H, Chen H, Dzitoyeva S, et al. Cyclooxygenases and 5-lipoxygenase in Alzheimer's disease[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2011, 35(2): 315-319.
- [25] Di Francesco A, Arosio B, Gussago C, et al. Involvement of 5-lipoxygenase in Alzheimer's disease: a role for DNA methylation[J]. *J Alzheimers Dis*, 2013, 37(1): 3-8.
- [26] Khan M, Singh J, Gilg AG, et al. Very long-chain fatty acid accumulation causes lipotoxic response via 5-lipoxygenase in cerebral adrenoleukodystrophy[J]. *J Lipid Res*, 2010, 51(7): 1685-1695.
- [27] Helgadottir A, Manolescu A, Thorleifsson G, et al. The gene encoding 5-lipoxygenase activating protein confers risk of myocardial infarction and stroke[J]. *Nat Genet*, 2004, 36(3): 233-239.
- [28] Cipollone F, Mezzetti A, Fazia ML, et al. Association between 5-lipoxygenase expression and plaque instability in humans[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25(8): 1665-1670.
- [29] Bäck M, Bu DX, Bränström R, et al. Leukotriene B4 signaling through NF-kappaB-dependent BLT1 receptors on vascular smooth muscle cells in atherosclerosis and intimal hyperplasia[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(48): 17501-17506.
- [30] 何国平, 叶姗, 惠静姣, 等. 血清白三烯B4水平与AMI发病风险和ALOX5AP基因SG13S114T/A多态性的相关性[J]. 临床心

- 管病杂志, 2014, 30(5): 416-419.
- HE Guoping, YE Shan, HUI Jingjiao, et al. Correlation of the serum leukotriene B4 level with the risk of acute myocardial infarction and the ALOX5AP gene SG13S114T/A polymorphism[J]. *Journal of Clinical Cardiology*, 2014, 30(5): 416-419.
- [31] Tardif JC, Lallier PL, Ibrahim R, et al. Treatment with 5-lipoxygenase inhibitor VIA-2291 (Atreleuton) in patients with recent acute coronary syndrome[J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2010, 3(3): 298-307.
- [32] Nagy E, Andersson DC, Caidahl K, et al. Upregulation of the 5-lipoxygenase pathway in human aortic valves correlates with severity of stenosis and leads to leukotriene-induced effects on valvular myofibroblasts[J]. *Circulation*, 2011, 123(12): 1316-1325.
- [33] Singh RK, Gupta S, Dastidar S, et al. Cysteinyl leukotrienes and their receptors: molecular and functional characteristics[J]. *Pharmacology*, 2010, 85(6): 336-349.
- [34] Uz T, Dimitrijevic N, Imbesi M, et al. Effects of MK-886, a 5-lipoxygenase activating protein (FLAP) inhibitor, and 5-lipoxygenase deficiency on the forced swimming behavior of mice[J]. *Neurosci Lett*, 2008, 436(2): 269-272.
- [35] 王彦彬, 翁志梁, 王思齐, 等. 5-脂氧合酶在肾细胞癌中的表达及其临床意义[J]. *实用医学杂志*, 2009, 25(5): 740-742.
- WANG Yanbin, WENG Zhilian, WANG Siqi, et al. The expression of 5-LOX in renal cell carcinoma and its significance[J]. *Journal of Practical Medicine*, 2009, 25(5): 740-742.
- [36] Faronato M, Muzzonigro G, Milanese G, et al. Increased expression of 5-lipoxygenase is common in clear cell renal cell carcinoma[J]. *Histol Histopathol*, 2007, 22(10): 1109-1118.
- [37] Nakamoto RH, Uetake H, Iida S, et al. Correlations between cyclooxygenase-2 expression and angiogenic factors in primary tumors and liver metastases in colorectal cancer[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2007, 37(9): 679-685.
- [38] Nie D, Krishnamoorthy S, Jin R, et al. Mechanisms regulating tumor angiogenesis by 12-lipoxygenase in prostate cancer cells[J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(27): 18601-18609.
- [39] 陈晓英. 白三烯与儿童过敏性紫癜肾炎临床及病理相关研究[D]. 长沙: 中南大学, 2006.
- CHEN Xiaoying. Clinical and pathological study of Leukotrienes and Henoch-Schoenlein purpura nephritis in children[D]. Changsha: Central South University, 2006.
- [40] Yoshida T, Kato K, Yokoi K, et al. Association of genetic variants with chronic kidney disease in Japanese individuals with Type 2 diabetes mellitus[J]. *Int J Mol Med*, 2009, 23(4): 529-537.
- [41] Câmara NO, Martins JO, Landgraf RG, et al. Emerging roles for eicosanoids in renal diseases[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2009, 18(1): 21-27.
- [42] 张金标. MMP-9、CD147、COTL-1在肺癌组织的表达及临床意义[D]. 广州: 南方医科大学, 2011.
- ZHANG Jinbiao. The expression of MMP-9、CD147、COTL-1 in lung cancer and the clinical significance[D]. Guangzhou: Southern Medical University, 2011.
- [43] Avis IM, Jett M, Boyle T, et al. Growth control of lung cancer by interruption of 5-lipoxygenase-mediated growth factor signaling[J]. *J Clin Invest*, 1996, 97(3): 806-813.
- [44] Scott JP, Peters-Golden M. Antileukotriene agents for the treatment of lung disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 188(5): 538-544.
- [45] Bishayee K, Khuda-Bukhsh AR. 5-lipoxygenase antagonist therapy: a new approach towards targeted cancer chemotherapy[J]. *Acta Biochim Biophys Sin: Shanghai*, 2013, 45(9): 709-719.
- [46] Tulah AS, Parker SG, Moffatt MF, et al. The role of ALOX5AP, LTA4H and LTB4R polymorphisms in determining baseline lung function and COPD susceptibility in UK smokers[J]. *BMC Med Genet*, 2011, 12: 173.
- [47] McAlexander MA, Luttmann MA, Hunsberger GE, et al. Transient receptor potential vanilloid 4 activation constricts the human bronchus via the release of cysteinyl leukotrienes[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2014, 349(1): 118-125.
- [48] Tantisira KG, Lima J, Sylvia J, et al. 5-lipoxygenase pharmacogenetics in asthma: overlap with Cys-leukotriene receptor antagonist loci[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2009, 19(3): 244-247.
- [49] Moore EE, Claude H. Organ, Jr. memorial lecture: splanchnic hypoperfusion provokes acute lung injury via a 5-lipoxygenase-dependent mechanism[J]. *Am J Surg*, 2010, 200(6): 681-689.
- [50] Eun JC, Moore EE, Banerjee A, et al. Leukotriene b4 and its metabolites prime the neutrophil oxidase and induce proinflammatory activation of human pulmonary microvascular endothelial cells[J]. *Shock*, 2011, 35(3): 240-244.
- [51] 李立祥, 熊奇如, 耿小平, 等. 肝细胞肝癌中5-LOX的表达及其与bcl-2和bax表达的关系[J]. *肝胆外科杂志*, 2008, 16(1): 24-27.
- LI Lixiang, XIONG Qiru, GENG Xiaoping, et al. Relationship between the expression of 5-LOX and bcl-2 and bax in hepatocellular carcinoma[J]. *Journal of Hepatobiliary Surgery*, 2008, 16(1): 24-27.
- [52] 王家乐, 许建明, 梅俏, 等. 结肠癌组织中5-LOX和COX-2的表达[J]. *安徽医科大学学报*, 2006, 41(1): 58-60.
- WANG Jiale, XU Jianming, MEI Qiao, et al. Expression of 5-lipoxygenase and cyclooxygenase-2 in colonic carcinoma[J]. *Acta Universitatis Medicinalis Anhui*, 2006, 41(1): 58-60.
- [53] Hennig R, Ding XZ, Tong WG, et al. 5-Lipoxygenase and leukotriene B(4) receptor are expressed in human pancreatic cancers but not in pancreatic ducts in normal tissue[J]. *Am J Pathol*, 2002, 161(2): 421-428.
- [54] Yoshimura R, Matsuyama M, Tsuchida K, et al. Expression of lipoxygenase in human bladder carcinoma and growth inhibition by

- its inhibitors[J]. J Urol, 2003, 170(5): 1994-1999.
- [55] 李建英, 李勇, 王小众, 等. 脂氧合酶在胃癌中的表达及其意义[J]. 肿瘤防治研究, 2007, 34(6): 428-431.
- LI Jianying, LI Yong, WANG Xiaozhong, et al. Expression and its significance of lipoxygenase in gastric carcinoma[J]. Cancer Research on Prevention and Treatment, 2007, 34(6): 428-431.
- [56] Avis I, Hong SH, Martinez A, et al. Five-lipoxygenase inhibitors can mediate apoptosis in human breast cancer cell lines through complex eicosanoid interactions[J]. FASEB J, 2001, 15(11): 2007-2009.
- [57] Yoshimura R, Matsuyama M, Mitsuhashi M, et al. Relationship between lipoxygenase and human testicular cancer[J]. Int J Mol Med, 2004, 13(3): 389-393.
- [58] Gupta S, Srivastava M, Ahmad N, et al. Lipoxygenase-5 is overexpressed in prostate adenocarcinoma[J]. Cancer, 2001, 91(4): 737-743.
- [59] Hoque A, Lippman SM, Wu TT, et al. Increased 5-lipoxygenase expression and induction of apoptosis by its inhibitors in esophageal cancer: a potential target for prevention[J]. Carcinogenesis, 2005, 26(4): 785-791.
- [60] Li N, Sood S, Wang S, et al. Overexpression of 5-lipoxygenase and cyclooxygenase 2 in hamster and human oral cancer and chemopreventive effects of zileuton and celecoxib[J]. Clin Cancer Res, 2005, 11(5): 2089-2096.
- ( 本文编辑 傅希文 )

本文引用: 唐石树, 胡建安. 5-脂氧合酶在人体组织中的表达及其与疾病的关系[J]. 中南大学学报: 医学版, 2015, 40(4): 438-445.

DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2015.04.017

**Cite this article as:** TANG Shishu, HU Jian'an. Expression of 5-lipoxygenase in human tissues and its association with disease[J].

Journal of Central South University. Medical Science, 2015, 40(4): 438-445.

DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2015.04.017