

· 综述 ·



全文二维码

## 脂氧素 A4 的生物学作用及其治疗脊髓缺血再灌注损伤的研究进展

檀盛<sup>1</sup> 刘晏东<sup>1</sup> 张彦军<sup>2</sup> 王鹏<sup>2</sup> 郭铁峰<sup>2</sup><sup>1</sup> 甘肃中医药大学研究生院, 兰州 730000; <sup>2</sup> 甘肃省中医院脊柱骨二科, 兰州 730050

通信作者: 张彦军, Email: 2959183478@qq.com

**【摘要】** 脊髓缺血再灌注损伤 (spinal cord ischemia/reperfusion, SCI/R) 是一种严重的神经系统损伤, 其发病机制复杂, 治疗难度大。脂氧素 A4 (lipoxin A4, LXA4) 是一种具有多种调控作用的脂质类分子, 在多种疾病中发挥重要作用。近期研究发现, LXA4 在 SCI/R 中具有重要作用, 并可作为一种潜在的治疗靶点。本文介绍了 LXA4 的生物学特性及合成代谢途径, 指出 LXA4 通过激活 G 蛋白偶联受体来发挥其生物学效应, 具有调节神经炎症反应、促进组织修复和保护神经细胞功能等作用; 并在此基础上总结了 LXA4 在 SCI/R 中的作用机制和干预策略, 即通过药物途径和基因途径抑制白细胞浸润、减少细胞凋亡和炎性因子释放等途径, 减轻 SCI/R 对神经系统的损害, 并促进损伤部位的修复和再生。未来应进一步探讨 LXA4 的作用机制, 寻求更有效的干预策略, 为临床治疗 SCI/R 提供更多的新思路 and 可能性。

**【关键词】** 脊髓缺血再灌注损伤; 脂氧素 A4; 治疗; 儿童

**基金项目:** 国家自然科学基金 (82060879); 甘肃省临床优势专科骨科建设项目 (2024)

DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202405069-019

### Research advances in mechanism and intervention strategies of lipoxigen-4 in spinal cord ischemia-reperfusion injury

Tan Sheng<sup>1</sup>, Liu Yandong<sup>1</sup>, Zhang Yanjun<sup>2</sup>, Wang Peng<sup>2</sup>, Guo Tiefeng<sup>2</sup><sup>1</sup> Graduate School, Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China; <sup>2</sup> Department II of Spinal Orthopedics, Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730050, China

Corresponding author: Zhang Yanjun, Email: 2959183478@qq.com

**【Abstract】** Spinal cord ischemia-reperfusion injury (SCI/R) is a serious neurological insult with a complex pathogenesis and a difficult intervention. As a lipid molecule with multiple regulatory effects, lipoxin A4 (LXA4) plays an important role in various diseases. Recent studies have revealed that LXA4 plays an important role in SCI/R and it may serve as a potential therapeutic target. This review focused upon the biological characteristics and synthetic metabolic pathways of LXA4. And LXA4 exerts its biological effects through activating G protein coupled receptors, regulating neuroinflammatory responses, promoting tissue repair and protecting neuronal function. And based upon this, the mechanism of action and intervention strategies of LXA4 in SCI/R were summarized, including relieving leukocyte infiltration, arresting cell apoptosis and suppressing the release of inflammatory factors through drug and gene pathways, blunting the injury of SCI/R to nervous system and promoting the repair and regeneration of tissue injury. In the future, researchers shall further explore the mechanism of action of LXA4, seek more effective intervention strategies and provide more new thoughts for clinical treatment of SCI/R.

**【Key words】** Spinal Cord Ischemia-Reperfusion Injury; Lipoxigenase A4; Therapy; Child

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (82060879); Gansu Province Clinical Advantage Specialized Orthopedic Construction Project (2024)

DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202405069-019

脊髓缺血再灌注损伤 (spinal cord ischemia/reperfusion, SCI/R) 是指由于脊髓血液供应中断造成缺血后血液供应恢

复, 导致脊髓组织再灌注损伤的一种病理过程。SCI/R 的临床表现主要包括感觉异常、肢体无力、尿潴留等脊髓功能障碍

碍症状。严重情况下,可能出现截瘫、死亡<sup>[1]</sup>。在缺血阶段,细胞内的氧化磷酸化过程受到干扰,细胞的代谢功能发生异常以及细胞内环境失衡。再灌注阶段是当缺血状态得到纠正后,原本被阻断的血流再次灌注到脊髓组织中<sup>[2]</sup>。这时,由于缺氧和缺血引起的酸中毒和毒素堆积会导致再灌注期间细胞内的氧自由基生成增加,氧自由基的增加会导致细胞膜脂质过氧化和蛋白质异常聚集,造成损伤<sup>[3]</sup>。再灌注损伤还会引发炎症反应,诱导白细胞和炎症因子的释放,这些炎症因子会引发细胞凋亡,加重脊髓组织的损伤<sup>[4]</sup>。由于 SCI/R 病理机制较为复杂,研究深度有限,所以目前缺乏有效且安全的治疗方法。最近的研究发现,脂氧素 A4 (lipoxin A4, LXA4) 是一种具有抗炎作用且可调控细胞凋亡的生物活性物质,在 SCI/R 中具有重要作用<sup>[5]</sup>。Derada 等<sup>[6]</sup>研究发现, LXA4 可通过抑制炎症介质释放和神经元内源性抗氧化酶活化,进而减轻 SCI/R 所引起的炎症反应和氧化应激,保护神经元。在治疗方法上,可通过外源性或者内源性调控 LXA4 的方式进行治疗,例如使用 LXA4 合成物或者注射干细胞、基因编辑等方式来治疗 SCI/R。本文基于 LXA4 的生物学作用探讨 LXA4 在 SCI/R 中的作用机制及治疗前景,为 SCI/R 的临床治疗提供新视角。

### 一、脂氧素

LXA4 属于前列腺素 E 的代谢产物,是一种具有重要生物功能的内源性脂质介质,可通过调控细胞信号转导、减少白细胞浸润和抑制炎症相关因子等方式发挥其抗炎、抗氧化、抗细胞凋亡、促进组织修复和免疫调节等作用<sup>[7]</sup>。

#### (一) 分子结构

LXA4 具有多个重要的功能基团和结构特征,主体由 LXA4 前体、两个双酮环和两个羧基基团组成。LXA4 是从花生四烯酸 (arachidonic acid, AA) 通过多步酶催化反应形成的一种前列腺素类似脂质分子<sup>[8]</sup>。LXA4 主要包含了一种特殊的长链脂肪酸—二十碳五烯酸 (eicosapentaenoic acid, EPA)。EPA 是一种不饱和脂肪酸,具有五个不饱和键,在细胞膜的磷脂中丰度较高,是炎症反应中的主要介质前体<sup>[9]</sup>。当细胞受到刺激后,EPA 被磷脂酶 A2 (phospholipase A2, PPA2) 酶切割释放出来并进入细胞质中,然后经过一系列酶化反应后形成 LXA4 前体<sup>[10]</sup>。LXA4 中特有的两个双酮环结构对于其活性具有重要的作用,一个双酮环是 2,3,5-trihydroxy-6E,8Z,11Z,14Z-eicosatetraenoic acid,另一个是 5,6,15-trihydroxy-7E,9E,11Z,13E-eicosatetraenoic acid,分别位于 LXA4 分子的两个端部<sup>[11]</sup>。LXA4 分子中还含有两个羧基基团,羧基基团由较长的碳链结构组成,主要起到连接其他功能基团的作用,对于 LXA4 的生物活性和代谢有着重要影响。这两个羧基基团可以与细胞膜上的受体结合,调节炎症反应和免疫应答<sup>[12-13]</sup>。这种结构的多样性和灵活性使得 LXA4 能够在生物体内发挥各种不同的生物功能和生理效应(如抗炎、抗氧化、调节免疫等作用)。

#### (二) 合成及释放机制

LXA4 的合成和释放机制是一个复杂而精细的生化过

程,涉及到多个酶的作用和信号传导途径。LXA4 的合成从 AA 开始。在炎症和免疫反应中,AA 在磷脂双层膜上会被 PPA2 水解并释放,成为 LXA4 的前体<sup>[14]</sup>。游离的 AA 可以通过两种途径代谢:一种是通过环氧酶途径合成前列腺素、血栓素和白三烯等炎症介质<sup>[15]</sup>;另一种是通过 5-脂氧酶 (5-lipoxygenase, 5-LO) 途径合成脂氧素。在 5-LO 途径中,AA 首先通过 5-LO 酶催化形成过渡态的底物 LTA4,后通过 LTA4 合成酶催化形成 LXA4<sup>[16]</sup>。在这一过程中,还需要多种辅助因子的参与,包括次级信号分子、辅酶和二价金属离子等。这些辅助因子在催化反应过程中,能够促进底物和酶的结合,加速反应进行,促进 LXA4 的合成<sup>[17]</sup>。LXA4 的释放机制也是一个复杂的过程,受多种调节因子的影响。在炎症反应中,炎症介质、细胞因子和细胞表面受体等信号分子能够调节 5-LO 途径的活性,促进 LXA4 的合成。而在疾病状态下,患者体内炎症介质的水平会显著增加,从而导致 5-LO 途径的过度活化,增加 LXA4 的释放量<sup>[18]</sup>。LXA4 还能够与白细胞表面的相关受体结合,从而促进信号传导途径的激活。LXA4 的活性主要通过与其受体脂氧素 A4 受体 (lipoxin A4 receptor, ALX) 结合而实现<sup>[19]</sup>。ALX 是一种 G 蛋白偶联受体,主要分布在各种免疫细胞表面。当 LXA4 分泌到炎症部位时,它能够通过和 ALX 结合,激活 ALX 信号通路,从而产生一系列生物学效应<sup>[20]</sup>。

### 二、脂氧素 A4 在 SCI/R 中的作用机制

#### (一) 抗炎作用

LXA4 具有较好的抗炎作用。在脊髓缺血后的再灌注损伤过程中,LXA4 能够通过多种机制发挥抗炎作用,减轻组织损伤和炎症反应,进而促进脊髓损伤的修复<sup>[5]</sup>。首先,LXA4 能够干预白细胞的趋化和黏附过程,从而减少白细胞的浸润和激活。在 SCI/R 中,白细胞的过度趋化和黏附会引发炎症反应,加重组织损伤。LXA4 通过与白细胞表面的 ALX 受体结合,阻断趋化因子和黏附因子的信号通路,降低白细胞的活性,减少其向受损区域的迁移和聚集,降低炎症反应的程度<sup>[21]</sup>。其次,在炎症过程中,炎症介质的释放是导致组织损伤的关键因素。LXA4 可以通过调节炎症介质的释放来抑制炎症反应<sup>[22]</sup>。Lu 等<sup>[23]</sup>研究表明,LXA4 能够抑制促炎细胞因子如白细胞介素 (interleukin, IL)-1 $\beta$ 、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 的合成和释放,同时促进抗炎细胞因子(如 IL-10)的合成和释放。这种平衡调节作用可以减少炎症介质对脊髓组织的损伤。此外,炎症反应的终止阶段包括清除炎症细胞和清除炎症介质。LXA4 能够在促进炎症释放的过程,加速炎症细胞的凋亡和去除,从而缩短炎症反应持续时间,并减轻炎症反应程度<sup>[16]</sup>。此外,Saraiva-Santos 等<sup>[24]</sup>研究发现,LXA4 还可以增强巨噬细胞和其他清除细胞的功能,促进炎症介质的分解和清除,有助于恢复脊髓组织的正常功能和结构。由此可见,LXA4 在 SCI/R 中的抗炎作用主要表现在抑制白细胞的趋化和黏附、抑制炎症介质的释放和促进炎症后清除等方面。通过这些作用,LXA4 能够有效减轻炎症反应,促进缺血再灌注损伤后脊髓组织的

康复。

## (二) 抗氧化作用

SCI/R 的一个特征是脊髓局部再次供血时血液流量增加,导致组织缺氧和氧化损伤,而氧化应激则会引发炎症反应、细胞凋亡、胶原沉积等<sup>[25]</sup>。近年来研究人员发现,在 SCI/R 中,LXA4 通过调节氧化应激、减轻细胞损伤、抑制炎症反应等多个途径发挥抗氧化作用,起到保护神经组织的作用<sup>[26]</sup>。首先,LXA4 可以通过抑制氧化应激过程中氧自由基的产生,减轻细胞受到氧化损伤的程度。在 SCI/R 中,氧自由基是引起细胞损伤的主要原因之一。氧自由基会与生物大分子(如 DNA、蛋白质)发生反应,导致这些分子损伤,最终导致细胞死亡。LXA4 可以通过与氧自由基发生反应,减少氧自由基对细胞的损害,保护细胞的完整性,减少氧化损伤的发生<sup>[27]</sup>。其次,LXA4 还可以调节细胞内氧化还原平衡,增加细胞内抗氧化物质的含量,增强细胞的抗氧化能力。在 SCI/R 中,细胞内的抗氧化物质如超氧化物歧化酶(superoxide dismutase,SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase,GSH-Px)等的含量会减少,导致细胞的抗氧化能力下降<sup>[28]</sup>。Kuru 等<sup>[29]</sup>研究发现,LXA4 通过促进这些抗氧化物质的合成,增加其含量,从而增强细胞的抗氧化能力,减轻氧化损伤的程度。此外,LXA4 还可以通过抑制炎症反应减轻细胞的氧化损伤。在 SCI/R 中,炎症反应是导致细胞损伤的另一个重要因素。炎症反应会导致炎性细胞(如巨噬细胞、中性粒细胞)释放氧自由基和炎性介质,进一步加剧细胞损伤<sup>[30]</sup>。Oruc 等<sup>[31]</sup>研究发现,LXA4 可以通过抑制炎性细胞的活化和炎性介质的释放,减轻炎症反应,从而减少细胞的氧化损伤。因此,LXA4 可能成为基于抗氧化机制治疗 SCI/R 的有效靶点。

## (三) 调节钙离子平衡

在 SCI/R 中,细胞内钙离子(calcium ion,  $\text{Ca}^{2+}$ )平衡的紊乱是一个非常重要的机制。SCI/R 导致细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度升高,从而引发一系列细胞损伤和炎症反应<sup>[32]</sup>。细胞内外的  $\text{Ca}^{2+}$  平衡被破坏,主要通过两种机制来实现:一是细胞膜通透性改变,导致  $\text{Ca}^{2+}$  大量流入细胞内;二是内质网或线粒体的功能受损,释放  $\text{Ca}^{2+}$  到细胞质中。破坏  $\text{Ca}^{2+}$  平衡会导致细胞内钙浓度升高,激活许多蛋白酶、氧自由基和炎症介质,进而引起细胞凋亡和炎症反应<sup>[33]</sup>。而 LXA4 能够调节细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  平衡,减轻 SCI/R。首先,LXA4 能够通过激活钙调节蛋白激酶(calmodulin-dependent protein kinase,CaMK)信号传导途径,调控细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  的浓度。CaMK 传导途径的激活可以降低细胞内游离钙的浓度,减少细胞凋亡的发生<sup>[34]</sup>。Tuncer 等<sup>[35]</sup>研究发现,LXA4 通过与细胞膜上的蛋白质相互作用,抑制 N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartic acid receptor,NMDA)的激活,阻止  $\text{Ca}^{2+}$  通道的开放,从而减少细胞膜通透性,有效阻止  $\text{Ca}^{2+}$  大量进入细胞内。这种方式可以减轻细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  过载引起的细胞损伤。Wang 等<sup>[36]</sup>研究发现,LXA4 还可以通过调节钙调素蛋白和钙结合蛋白等  $\text{Ca}^{2+}$  调节蛋白的表达和活性,进一步维持细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  平衡。内质

网和线粒体是细胞内钙储存器,在细胞受损时会释放大量的  $\text{Ca}^{2+}$ ,导致细胞内钙浓度升高。Suzuki 等<sup>[37]</sup>研究发现,LXA4 的存在可以抑制过氧化作用,减少氧自由基的产生,进而减少氧自由基对线粒体和内质网等细胞器的损伤,保护细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  的平衡。Yu 等<sup>[38]</sup>研究发现 LXA4 还可以通过激活  $\text{Ca}^{2+}$  信号通路,抑制(reactive oxygen species,ROS)的形成,从而减轻胞外  $\text{Ca}^{2+}$  的增加,降低  $\text{Ca}^{2+}$  的内流速率,进而达到减轻  $\text{Ca}^{2+}$  过载的目的。总之,LXA4 可通过多种途径调节  $\text{Ca}^{2+}$  平衡,减少细胞内钙超载的程度,保护神经元的功能和结构完整性,起到神经保护作用。

## (四) 调节细胞自噬

细胞自噬是一种细胞内原位降解的保护性生物降解过程。尉娜等<sup>[39]</sup>研究发现,在 SCI/R 损伤中,细胞自噬可能会受到损伤细胞内环境变化、氧化应激和炎症反应的影响,进而加剧细胞的损伤和坏死。因此,调控细胞自噬对于减轻 SCI/R 的损伤具有重要意义。Yuan 等<sup>[40]</sup>研究表明,在 SCI/R 损伤模型中,LXA4 可通过促进细胞自噬来减轻胶质细胞和神经元损伤,从而保护神经功能。首先,Becn-1 是细胞自噬的关键调控分子,在细胞自噬的过程中发挥着重要作用。Rong 等<sup>[41]</sup>研究表明,LXA4 能够促进 SCI/R 损伤组织中 Becn-1 的表达水平,增加细胞自噬的活性,从而减轻神经细胞的损伤。LC3-II 是细胞自噬过程中的标志蛋白。Gu 等<sup>[42]</sup>研究发现,LXA4 促进 LC3-II 的表达也有助于增加细胞自噬的程度。mTOR 是一种重要的细胞代谢调节因子,能够有效调控细胞自噬的活性。Xie 等<sup>[43]</sup>研究表明,LXA4 通过激活 mTOR 信号通路,抑制 ATP 竞争性细胞内降解,调控细胞自噬的速度,并维持细胞内稳态。Velmurugan 等<sup>[44]</sup>研究发现,LXA4 还能够调节线粒体功能,促进 ATP 的合成,提高细胞的能量代谢水平,从而维持细胞自噬稳态。由此可见,LXA4 通过调节自噬相关蛋白的表达来影响细胞自噬的启动、进程和终止,从而实现对 SCI/R 损伤的保护作用。在临床实践中,针对 LXA4 及其信号通路的调节可能成为治疗 SCI/R 损伤的新途径,通过调节细胞自噬活性来减轻细胞死亡和组织损伤,实现神经保护和组织修复的目的。

## 三、调控脂氧素 A4 治疗脊髓缺血再灌注损伤

传统 SCI/R 的治疗方法主要是减轻症状和预防并发症,但是缺乏有效的治疗手段去修复受损的神经组织<sup>[1]</sup>。Yamashita 等<sup>[4]</sup>研究表明,通过调控 LXA4 可治疗 SCI/R 损伤。基于 LXA4 的治疗 SCI/R 的方法主要包括外源性给药和内源性激活。外源性给药是指通过给予患者 LXA4 的药物来进行治疗,目前主要采用 LXA4 的结构类似物来模拟其作用。内源性激活则是通过活化机体内已有的 LXA4 产生途径,增加 LXA4 的生成量来实现治疗目的<sup>[45]</sup>。外源性给予 LXA4 的结构类似物包括 15(R/S)-methyl-LXA4、Benzo-LXA4 等,通过活化 LXA4 的受体 ALX/FPR2 来发挥其作用<sup>[46]</sup>。研究表明,外源性 LXA4 的给药能够有效地抑制炎症反应、减少氧自由基生成、促进神经元存活等,从而减轻 SCI/R 的损伤程度<sup>[47]</sup>。路坦等<sup>[48]</sup>通过对 SCI/R 模型大鼠脊髓髓内注

射 10  $\mu$ L LXA4 (300 pmol), 研究 LXA4 抑制炎症对 SCI/R 模型的保护作用, 发现 LXA4 可以通过抑制炎症反应, 从而起到治疗 SCI/R 的目的, 其作用机制可能与调节炎症介质表达和抑制 NF- $\kappa$ B/p65 活性有关。尉娜等<sup>[39]</sup>通过探讨细胞自噬在 LXA4 治疗大鼠脊髓缺血再灌注损伤中的作用发现, 当 SCI/R 发生后, 激活了细胞自噬, 说明细胞自噬参与了 SCI/R 发生的过程; 给予 LXA4 后, 细胞自噬被抑制, SCI/R 缓解, 其机制可能与 LXA4 降低 LC3-II/LC3-I、 $\gamma$ -氨基丁酸受体 A 相关蛋白的表达有关。郭云翻等<sup>[49]</sup>通过评估阿司匹林诱生型 LXA4 对小鼠 SCI 模型中神经炎症和神经病理痛的影响发现, 阿司匹林诱生型 LXA4 通过 ALX 受体调节小胶质细胞激活和 TNF- $\alpha$  释放, 最终减轻了小鼠 SCI 后神经病理性疼痛。除了 LXA4 的结构类似物, 研究人员还尝试通过其他方式来增加 LXA4 的浓度 (如透明质酸基载体), 透明质酸基载体是一种生物相容性良好的载体, 可以稳定性地负载 LXA4 分子, 并延缓其释放速度, 从而延长其作用时间<sup>[38]</sup>。Li 等<sup>[50]</sup>研究表明, 透明质酸基载体可以显著增加 LXA4 在脊髓组织中的浓度, 从而增强其治疗效果。内源性激活是另一种治疗 SCI/R 的方法。任小波等<sup>[51]</sup>发现, 通过活化机体内已有的 LXA4 产生途径 (如通过激活花生四烯酸代谢途径来增加 LXA4 的合成量), 可以有效改善 SCI/R 的损伤。这种方法不仅能够增加 LXA4 的生成量, 还可以减少外源性给药可能带来的不良反应, 是一种更加安全有效的治疗方式。Yin 等<sup>[52]</sup>利用基因治疗等技术来激活 LXA4 的内源性合成途径, 并取得了成功。通过转染 LXA4 的合成酶基因, 或通过激活对其合成具有调控作用的信号通路, 可以显著提高 LXA4 的生成量, 减轻 SCI/R 的损伤。这为进一步开发 SCI/R 新的治疗方法提供了新的思路, 也为 LXA4 应用于临床治疗脊髓损伤开辟了新的可能。

#### 四、小结

SCI/R 是一种严重的神经系统损伤, 传统治疗方法效果有限, 迫切需要寻找新的治疗方法。LXA4 在 SCI/R 中扮演着重要的角色, 其参与了炎症反应、细胞自噬、氧化应激等多个病理生理过程。针对 LXA4 的干预策略也在不断探索中, 包括外源性、内源性等方面均取得了一定的研究进展。然而, 当前的研究仍然存在一些不足之处。第一, 关于 LXA4 在 SCI/R 中的具体作用机制并不十分清晰, 尚未完全阐明其与其他分子蛋白的交叉作用和相互影响。第二, 大部分研究仅停留在细胞、分子水平和动物实验阶段, 缺乏临床研究的支持, 难以将研究成果转化为临床应用。第三, SCI/R 是一个复杂的病理过程, LXA4 可能只是其中的一部分因素, 其与其他炎症因子、信号通路以及机体的免疫应答等之间的相互关系有待深入研究。在未来, 可以进一步明确 LXA4 在 SCI/R 中作用的具体机制, 探讨其与其他微观机制的关系。未来可以开展更多的体外和体内实验, 结合临床数据, 深入探讨 LXA4 在 SCI/R 中的临床应用前景, 探索基因编辑技术、靶向药物设计等更为精准的干预策略, 为 SCI/R 的临床治疗提供更多选择。

**利益冲突** 所有作者声明不存在利益冲突

#### 参 考 文 献

- [1] 呼和, 蒋飞, 姬广春, 等. 光修复对脊髓栓系伴神经源性膀胱大鼠的作用研究[J]. 临床小儿外科杂志, 2020, 19(7): 648-652. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2020.07.017.  
Hu H, Jiang F, Ji GC, et al. Effect of light repair on spinal cord tether with neurogenic bladder in rats[J]. J Clin Ped Sur, 2020, 19(7): 648-652. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2020.07.017.
- [2] Zhang HB, Wang Y, Wu Y, et al. Intrathecal anesthesia prevents ventricular arrhythmias in rats with myocardial ischemia/reperfusion[J]. Pharmacology, 2024, 109(5): 253-265. DOI:10.1159/000538997.
- [3] Xia GQ, Xu M, Sun C, et al. Elevated microRNA-214-3p level ameliorates neuroinflammation after spinal cord ischemia-reperfusion injury by inhibiting Nmb/Cav3.2 pathway[J]. Int Immunopharmacol, 2024, 133: 112031. DOI:10.1016/j.intimp.2024.112031.
- [4] Yamashita A, Fukui T, Yamashita S, et al. The combination of hydrogen gas and hydrogen-rich solution does not protect against ischemic spinal cord injury in rabbits[J]. J Anesth, 2024, 38(4): 455-463. DOI:10.1007/s00540-024-03334-4.
- [5] Liu ZQ, Zhang HB, Wang J, et al. Lipoxin A4 ameliorates ischemia/reperfusion induced spinal cord injury in rabbit model[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(8): 12826-12833.
- [6] Derada Troletti C, Enzmann G, Chiurchiù V, et al. Pro-resolving lipid mediator lipoxin A4 attenuates neuro-inflammation by modulating T cell responses and modifies the spinal cord lipidome[J]. Cell Rep, 2021, 35(9): 109201. DOI:10.1016/j.celrep.2021.109201.
- [7] Hussein MM, Fouda EM, Shehab Y, et al. Association between arachidonate lipoxygenase 15, c.-292 C > T gene polymorphism and non-cystic fibrosis bronchiectasis in children; a pilot study on the effects on airway lipoxin A4 and disease phenotype[J]. Ital J Pediatr, 2024, 50(1): 90. DOI:10.1186/s13052-024-01654-5.
- [8] Al Omar S, Mitchell JL, Al Zahrani E. Lipoxin A4 analogue, BML-111, reduces platelet activation and protects from thrombosis[J]. Thromb J, 2024, 22(1): 39. DOI:10.1186/s12959-024-00606-7.
- [9] Guyon L, Tessier S, Croyal M, et al. Influence of physico-chemical properties of two lipoxin emulsion-loaded hydrogels on pre-polarized macrophages: a comparative analysis [J/OL]. Drug Deliv Transl Res; 2024. <https://doi.org/10.1007/s13346-024-01588-9>. DOI:10.1007/s13346-024-01588-9.
- [10] Kocaturk I, Gulten S, Ece B, et al. Exploring PGE2 and LXA4 levels in migraine patients: the potential of LXA4-based therapies [J]. Diagnostics (Basel), 2024, 14(6): 635. DOI:10.3390/diagnostics14060635.
- [11] Tie HT, Kuang G, Gong X, et al. LXA4 protected mice from renal ischemia/reperfusion injury by promoting IRG1/Nrf2 and IRAK-M-TRAF6 signal pathways [J]. Clin Immunol, 2024, 261: 110167. DOI:10.1016/j.clim.2024.110167.
- [12] Ma R, Liu YN, Xu Y, et al. Lipoxin A4 levels predict site-specific clinical improvements post scaling and root planing and correlate negatively with periodontal pathogens in severe periodontitis [J]. BMC Oral Health, 2024, 24(1): 204. DOI:10.1186/s12903-024-03948-w.
- [13] Ye Y, Yang Q, Wei JL, et al. RvD1 improves resident alveolar

- macrophage self-renewal via the ALX/MAPK14/S100A8/A9 pathway in acute respiratory distress syndrome [J/OL]. *J Adv Res*; 2024. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2024.01.017>. DOI:10.1016/j.jare.2024.01.017.
- [14] Xu Y, Chu Y, Yang WR, et al. BML-111 inhibit H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced pyroptosis and osteogenic dysfunction of human periodontal ligament fibroblasts by activating the Nrf2/HO-1 pathway [J]. *BMC Oral Health*; 2024, 24(1): 40. DOI: 10.1186/s12903-023-03827-w.
  - [15] Xu F, Zhou XY, Lin L, et al. BML-111, the agonist of lipoxin A<sub>4</sub>, suppresses epithelial-mesenchymal transition and migration of MCF-7 cells via regulating the lipoxygenase pathway [J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*; 2023, 37: 3946320231223826. DOI: 10.1177/03946320231223826.
  - [16] Huang Y, Dong S, Li XY, et al. VNS-mediated  $\alpha$ 7nAChR signaling promotes SPM synthesis via regulation of netrin-1 expression during LPS-induced ALI [J]. *FASEB J*; 2024, 38(1): e9664. DOI: 10.1096/fj.202301623R.
  - [17] Celik Z, Ozen G, Sunar S, et al. Effect of specialized pro-resolving lipid mediators in the regulation of vascular tone and inflammation in human saphenous vein [J]. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*; 2023, 169: 106786. DOI: 10.1016/j.prostaglandins.2023.106786.
  - [18] Chi JX, Cheng JH, Wang S, et al. Promising anti-inflammatory tools: biomedical efficacy of lipoxins and their synthetic pathways [J]. *Int J Mol Sci*; 2023, 24(17): 13282. DOI: 10.3390/ijms241713282.
  - [19] Jiang SF, Wan Q, Wang XJ, et al. LXA<sub>4</sub> attenuates perioperative neurocognitive disorders by suppressing neuroinflammation and oxidative stress [J]. *Int Immunopharmacol*; 2023, 123: 110788. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.110788.
  - [20] Jiao Y, Zhang T, Liu M, et al. Exosomal PGE<sub>2</sub> from M2 macrophages inhibits neutrophil recruitment and NET formation through lipid mediator class switching in sepsis [J]. *J Biomed Sci*; 2023, 30(1): 62. DOI: 10.1186/s12929-023-00957-9.
  - [21] Wei N, Lu T, Yang LB, et al. Lipoxin A<sub>4</sub> protects primary spinal cord neurons from erastin-induced ferroptosis by activating the Akt/Nrf2/HO-1 signaling pathway [J]. *FEBS Open Bio*; 2021, 11(8): 2118-2126. DOI: 10.1002/2211-5463.13203.
  - [22] Liu J, Peng L, Li J. The lipoxin A<sub>4</sub> receptor agonist BML-111 alleviates inflammatory injury and oxidative stress in spinal cord injury [J]. *Med Sci Monit*; 2020, 26: e919883. DOI: 10.12659/MSM.919883.
  - [23] Lu T, Wu XJ, Wei N, et al. Lipoxin A<sub>4</sub> protects against spinal cord injury via regulating Akt/nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2/heme oxygenase-1 signaling [J]. *Biomed Pharmacother*; 2018, 97: 905-910. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.10.092.
  - [24] Saraiva-Santos T, Zaninelli TH, Manchope MF, et al. Therapeutic activity of lipoxin A<sub>4</sub> in TiO<sub>2</sub>-induced arthritis in mice: NF- $\kappa$ B and Nrf2 in synovial fluid leukocytes and neuronal TRPV1 mechanisms [J]. *Front Immunol*; 2023, 14: 949407. DOI: 10.3389/fimmu.2023.949407.
  - [25] 张臣, 连树华, 柳宏. 肠缺血再灌注损伤的病理机制研究进展 [J]. *临床小儿外科杂志*; 2018, 17(2): 141-145. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2018.02.013.  
Zhang C, Lian SH, Liu H. Research advances in pathophysiology of mesenteric ischemia-reperfusion injury [J]. *J Clin Ped Sur*; 2018, 17(2): 141-145. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2018.02.013.
  - [26] Wu FC, Lin Y, Xiao LL, et al. Administration with curcumin alleviates spinal cord ischemia-reperfusion injury by regulating anti-oxidative stress and microglia activation-mediated neuroinflammation via Nrf2/NF- $\kappa$ B axis [J]. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*; 2024, 60(2): 172-182. DOI: 10.1007/s11626-023-00846-3.
  - [27] Li XG, Fu J, Guan M, et al. Biochanin A attenuates spinal cord injury in rats during early stages by inhibiting oxidative stress and inflammasome activation [J]. *Neural Regen Res*; 2024, 19(9): 2050-2056. DOI: 10.4103/1673-5374.390953.
  - [28] Xie L, Wu H, He QP, et al. A slow-releasing donor of hydrogen sulfide inhibits neuronal cell death via anti-PANoptosis in rats with spinal cord ischemia? reperfusion injury [J]. *Cell Commun Signal*; 2024, 22(1): 33. DOI: 10.1186/s12964-023-01457-x.
  - [29] Kuru Bektaşoğlu P, Arıkoğlu AT, Ergüder Bİ, et al. Cinnamaldehyde has ameliorative effects on rabbit spinal cord ischemia and reperfusion injury [J]. *World Neurosurg*; 2023, 21: 100254. DOI: 10.1016/j.wnsx.2023.100254.
  - [30] Liu SD, Chen FS, Han J, et al. Ferrostatin-1 improves neurological impairment induced by ischemia/reperfusion injury in the spinal cord through ERK1/2/SP1/GPX4 [J]. *Exp Neurol*; 2024, 373: 114659. DOI: 10.1016/j.expneurol.2023.114659.
  - [31] Oruc OA, Boyacı MG, Özdemir Ş, et al. Protective effect of valproic acid on ischemia-reperfusion induced spinal cord injury in a rat model [J]. *J Spinal Cord Med*; 2024, 47(5): 775-782. DOI: 10.1080/10790268.2023.2257854.
  - [32] Chen H, Chen SW, Zhang HB, et al. N-methyl-D-aspartate receptor-mediated spinal cord ischemia-reperfusion injury and its protective mechanism [J]. *Folia Neuropathol*; 2022, 60(3): 308-315. DOI: 10.5114/fn.2022.118340.
  - [33] Han YL, Li XW, Yang L, et al. Ginsenoside Rg1 attenuates cerebral ischemia-reperfusion injury due to inhibition of NOX2-mediated calcium homeostasis dysregulation in mice [J]. *J Ginseng Res*; 2022, 46(4): 515-525. DOI: 10.1016/j.jgr.2021.08.001.
  - [34] Qian X, Wu YH, Che YY, et al. IP3R-mediated activation of BK channels contributes to mGluR5-induced protection against spinal cord ischemia-reperfusion injury [J]. *Neurochem Int*; 2021, 150: 105191. DOI: 10.1016/j.neuint.2021.105191.
  - [35] Tuncer M, Pehlivanoglu B, Sürücü SH, et al. Melatonin improves reduced activities of membrane ATPases and preserves ultrastructure of gray and white matter in the rat brain ischemia/reperfusion model [J]. *Biochemistry (Mosc)*; 2021, 86(5): 540-550. DOI: 10.1134/S0006297921050035.
  - [36] Wang H, Yu Q, Zhang ZL, et al. Involvement of the miR-137-3p/CAPN-2 interaction in ischemia-reperfusion-induced neuronal apoptosis through modulation of p35 cleavage and subsequent caspase-8 overactivation [J]. *Oxid Med Cell Longev*; 2020, 2020: 2616871. DOI: 10.1155/2020/2616871.
  - [37] Suzuki T, Sakurai M, Suzuki H, et al. Endoplasmic reticulum stress is involved in the protective effect of sivelestat sodium hydrate (ONO-5046) in spinal cord ischemia-reperfusion injury [J]. *J Nippon Med Sch*; 2023, 90(1): 50-57. DOI: 10.1272/jnms.JNMS.2023\_90-109.
  - [38] Yu QJ, Zhou QS, Huang HB, et al. Effects of ketamine on the balance of ions Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, Cu<sup>2+</sup> and Zn<sup>2+</sup> in the ischemia-reperfusion affected spinal cord tissues in rabbits [J]. *Neurochem Res*; 2009, 34(12): 2192-2196. DOI: 10.1007/s11064-009-0019-4.
  - [39] 尉娜, 常耀辉, 路坦. 细胞自噬在脂氧素 A<sub>4</sub> 治疗大鼠脊髓缺血再灌注损伤中的作用 [J]. *医学研究生学报*; 2019, 32(12): 1259-1263. DOI: 10.16571/j.cnki.1008-8199.2019.12.006.  
Wei N, Chang YH, Lu T. Effects of autophagy of lipoxin A<sub>4</sub> on

- spinal cord ischemia-reperfusion injury in rats[J]. J MedPostgra, 2019,32(12):1259-1263. DOI:10.16571/j.cnki.1008-8199.2019.12.006.
- [40] Yuan LB, Xu J, Qin FE, et al. USP18 overexpression protects against spinal cord ischemia/reperfusion injury via regulating autophagy[J]. Neurosci Lett, 2023, 810: 137359. DOI: 10.1016/j.neulet.2023.137359.
- [41] Rong YL, Fan J, Ji CY, et al. USP11 regulates autophagy-dependent ferroptosis after spinal cord ischemia-reperfusion injury by deubiquitinating Beclin 1[J]. Cell Death Differ, 2022, 29(6): 1164-1175. DOI:10.1038/s41418-021-00907-8.
- [42] Gu CJ, Li LW, Huang YF, et al. Salidroside ameliorates mitochondria-dependent neuronal apoptosis after spinal cord ischemia-reperfusion injury partially through inhibiting oxidative stress and promoting mitophagy[J]. Oxid Med Cell Longev, 2020, 2020: 3549704. DOI:10.1155/2020/3549704.
- [43] Xie L, Yu SF, Wang ZF, et al. Nicotinamide adenine dinucleotide protects against spinal cord ischemia reperfusion injury-induced apoptosis by blocking autophagy[J]. Oxid Med Cell Longev, 2017, 2017: 7063874. DOI:10.1155/2017/7063874.
- [44] Velmurugan GV, Hubbard WB, Prajapati P, et al. LRP1 deficiency promotes mitostasis in response to oxidative stress: implications for mitochondrial targeting after traumatic brain injury[J]. Cells, 2023, 12(10): 1445. DOI:10.3390/cells12101445.
- [45] Lv SJ, Zhao KC, Li R, et al. EGFR-activated JAK2/STAT3 pathway confers neuroprotection in spinal cord ischemia-reperfusion injury: evidence from high-throughput sequencing and experimental models[J]. Mol Neurobiol, 2024, 61(2): 646-661. DOI:10.1007/s12035-023-03548-9.
- [46] Yang Y, Li YY, Zhang SQ, et al. miR-199a-5p from bone marrow mesenchymal stem cell exosomes promotes the proliferation of neural stem cells by targeting GSK-3 $\beta$ [J]. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai), 2023, 55(5): 783-794. DOI:10.3724/abbs.2023.024.
- [47] Shulman I, Ageeva T, Kostennikov A, et al. Intrathecal injection of autologous mesenchymal stem-cell-derived extracellular vesicles in spinal cord injury: a feasibility study in pigs[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(9): 8240. DOI:10.3390/ijms24098240.
- [48] 路坦, 尉娜. 脂氧素 A4 保护大鼠脊髓缺血再灌注损伤的实验研究[J]. 黄河科技学院学报, 2023, 25(5): 32-36. DOI:10.19576/j.issn.2096-790X.2023.05.006.
- Lu T, Wei N. Protective effect of lipoxin A4 on spinal cord ischemia-reperfusion injury in rats[J]. Journal of Huanghe S&T College, 2023, 25(5): 32-36. DOI:10.19576/j.issn.2096-790X.2023.05.006.
- [49] 郭云翻, 李祥, 米卫东. 阿司匹林诱导型脂氧素 A4 对小鼠脊髓撞击损伤后神经病理性疼痛的影响及机制探讨[J]. 中国现代医学杂志, 2017, 27(8): 27-31. DOI:10.3969/j.issn.1005-8982.2017.08.006.
- Guo YH, Li X, Mi WD. Effect of aspirin-triggered lipoxin A4 on neuropathic pain after spinal cord injury in mice[J]. China J Mod Med, 2017, 27(8): 27-31. DOI:10.3969/j.issn.1005-8982.2017.08.006.
- [50] Li SS, Zhang BY, Yin SG, et al. A new peptide, VD11, promotes structural and functional recovery after spinal cord injury[J]. Neural Regen Res, 2023, 18(10): 2260-2267. DOI:10.4103/1673-5374.369119.
- [51] 任小波, 王桂华, 路坦, 等. 脂氧素受体激动剂 BML-111 对脊髓缺血再灌注损伤模型大鼠的神经保护作用[J]. 中国组织工程研究, 2016, 20(18): 2642-2647. DOI:10.3969/j.issn.2095-4344.2016.18.009.
- Ren XB, Wang GH, Lu T, et al. Neuroprotective effect of lipoxin receptor agonist BML-111 on spinal cord ischemia-reperfusion injury in a rat model[J]. Chin J Tissue Eng Res, 2016, 20(18): 2642-2647. DOI:10.3969/j.issn.2095-4344.2016.18.009.
- [52] Yin F, Liu ZM, Zhang D, et al. Identification of key genes involved in neural regeneration and the repairing effect of BDNF-overexpressed BMSCs on spinal cord ischemia-reperfusion injury in rats[J]. Biomed Pharmacother, 2023, 160: 114293. DOI:10.1016/j.biopha.2023.114293.

(收稿日期:2024-05-27)

**本文引用格式:** 檀盛, 刘晏东, 张彦军, 等. 脂氧素 A4 的生物学作用及其治疗脊髓缺血再灌注损伤的研究进展[J]. 临床小儿外科杂志, 2025, 24(5): 495-500. DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202405009-019.

**Citing this article as:** Tan S, Liu YD, Zhang YJ, et al. Research advances in mechanism and intervention strategies of lipoxigen-4 in spinal cord ischemia-reperfusion injury[J]. J Clin Ped Sur, 2025, 24(5): 495-500. DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202405009-019.

· 编者 · 作者 · 读者 ·

## 如何从你身边发现临床研究的方向

说来可能有些绝对,任何一个有过临床工作经验的人都是有能力和条件开展临床研究的,关键是克服各种困难,持之以恒。在日常的临床工作中,遇到的问题往往是临床研究的机遇和起点,此时可以选择最便捷的方式记录你发现的临床问题,同时对相似的临床问题进行合并,用简明扼要的语言准确地表述临床问题。当这些问题已经积累的足够丰富时,可以采取适当的方式整理和储存这些临床问题,形成数据库。在阅读文献和相关领域学术新闻的基础上,在各种临床问题中筛选重要的、有研究价值的临床问题。在临床研究工作中不断使用临床问题数据库,并不断凝练临床问题背后的科学问题,将其作为临床问题数据库的补充或延伸。进行到这一步,你会发现你的科研思路已经基本形成,相关的研究方案其实在前期的准备过程中已经整理的非常明晰,很大程度上避免了“为科研而科研”的纠结和烦恼。