

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2022.02.009
文章编号: 1005-8982 (2022) 02-0043-06

综述

脂肪酸羟基脂肪酸脂的研究进展*

许小芬¹, 胡长锋¹, 朱媛媛², 张纪达¹

(1. 浙江中医药大学 基础医学院, 浙江 杭州 310053; 2. 杭州市职业病防治院, 浙江 杭州 310014)

摘要: 脂肪酸羟基脂肪酸脂(FAHFAs)是近年来发现的一类具有抗糖尿病和抗慢性炎症等生物功能的新内源性脂质。该文详细介绍了FAHFAs的化学结构组成、在生物体内各组织中的分布,以及抗糖尿病、抗炎等生物学功能和检测方法。另外,由于该类脂质具有抗慢性炎症等功能,因此其可能在风湿免疫性疾病的发病过程中也具有重要作用。

关键词: 脂肪酸羟基脂肪酸脂; 糖尿病; 自身免疫疾病

中图分类号: R587.1

文献标识码: A

The research progress in fatty acid esters of hydroxy fatty acids*

Xiao-fen Xu¹, Chang-feng Hu¹, Ai-ai Zhu², Ji-da Zhang¹

(1. College of Basic Medical Sciences, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou, Zhejiang 310053, China; 2. Hangzhou Hospital for the Prevention and Treatment of Occupational Diseases, Hangzhou, Zhejiang 310014, China)

Abstract: Fatty acid esters of hydroxy fatty acids (FAHFAs) are a new group of endogenous lipids with anti-diabetic and anti-inflammatory effects found in recent years. In this review, the chemical structure of FAHFAs, the distribution of FAHFAs in various tissues, and the mechanisms underlying the anti-diabetic and anti-inflammatory effects of FAHFAs are introduced in detail. In addition, based on the biological functions such as the anti-inflammatory effect, FAHFAs may also play an essential role in the pathogenesis of autoimmune diseases.

Keywords: fatty acid esters of hydroxyl fatty acids; diabetes mellitus; autoimmune diseases

随着脂质组学和分子生物学技术的发展,生物体内各类新型脂质分子及其功能正在不断被发现。2014年Cell杂志首次报道了一类具有抗糖尿病和抗炎症等重要生物学功能的新内源性脂质分子——脂肪酸羟基脂肪酸脂(FAHFAs)^[1]。本文对该类脂质的复杂化学结构组成、体内各组织/器官中的分布,已发现的生物学功能及当前的检测方法进行了详细地综述。另外,根据已知的生物学功能,笔者预测该大类脂质分子可能在风湿免疫

性疾病的发生、发展中具有重要的作用。

1 FAHFAs 化学结构及在体内分布

FAHFAs是由主链羟基脂肪酸和侧链脂肪酸通过酯化反应生成的脂质分子。目前已知构成FAHFAs主链羟基脂肪酸和侧链的脂肪酸主要由饱和或单不饱和的C16或C18脂肪链构成,例如硬脂酸(SA, C18:0)、油酸(OA, C18:1 n-9)、软脂酸(PA, C16:0)、棕榈油酸(PO, C16:1 n-9)及其相应

收稿日期: 2021-08-30

* 基金项目: 国家自然科学基金(No: 81774255); 国家重点研发计划(No: 2018YFC1705501)

[通信作者] 张纪达, Tel: 0571-86613587, E-mail: zhjd82@tom.com

的羟基脂肪酸。另外，主链上根据羟基位置的不同也会产生多种同分异构体，例如 5-和 9-羟基 SA 与 PA 酯化后分别形成 5-PAHSA 和 9-PAHSA^[2]。因此，理论上根据主侧链两部分相互组合及羟基位置的改变可以形成几大类近百种复杂的 FAHFAs 异构体分子^[3]。

FAHFAs 脂质分子广泛存在于生物体内各种脂肪及肝脏、胰腺、肾脏、血液等组织内，并且不同组织 FAHFAs 含量及种类存在显著差异^[3]。以含量最高的棕榈酸羟基硬脂酸(AHSA)为例，在小鼠皮下脂肪组织中存在 5-PAHSA_s8、7-PAHSA_s8、8-PAHSA_s8、9-PAHSA_s8、10-PAHSA_s8、11-PAHSA_s8、12-PAHSA_s8 和 13-PAHSA_s 这 8 种异构体；血清只含有 9-PAHSA_s、10-PAHSA_s、11-PAHSA_s、12-PAHSA_s 和 13-PAHSA_s 这 5 种异构体^[3]。在人类的血液和脂肪组织中也存在类似差异，并且各组织间 FAHFAs 种类和浓度会随着饮食结构等外部环境的变化而改变^[1]。PAHSA 同时也是 AG4OX 小鼠(一种葡萄糖转运载体 Glut4 过表达使得糖耐量增加的肥胖小鼠模型)表达最高的 FAHFA 家族之一。有研究表明，在正常喂养状态下，BAT(棕色脂肪组织)中 PAHSA 总含量最高，在皮下和性腺周围的 WAT(白色脂肪组织)中略低，在肝脏、胰腺和肾脏中较低，禁食使 WAT 和肾脏 PAHSA 含量增加 2~3 倍，胰腺增加 65%，但不改变 BAT、肝脏或血清中的水平，因此，禁食以组织特异性和异构体特异性的方式调节参与特定 PAHSA 异构体的合成、降解或释放^[1]。体内 FAHFAs 含量和种类主要是由各组织或器官重新合成的且含量受到内源性合成机制的严格调控，这种调控可能与其生物学功能密切相关^[4-5]。最近对人 HEK293 细胞的体外研究发现，有两种水解酶优先靶向 FAHFA，即 AIG1 和 ADTRP^[6]，而另一项研究证实胰腺脂肪酶 CEL 也能水解 FAHFAs^[7]。

2 FAHFAs 生物学功能

2.1 ChREBP 调控 PAHSA 水平

胰岛素通过葡萄糖转运蛋白 4(Glut4)葡萄糖转运体刺激脂肪组织摄取葡萄糖，改变脂肪组织 Glut4 表达或功能，调节全身胰岛素敏感性。Glut4 也是脂肪细胞分泌脂肪和合成 FAHFAs 的重要调节

因子^[8]。有研究表明，相比正常小鼠，Glut4 脂肪特异性过表达(AG4OX)小鼠脂肪组织和血液中 FAHFAs 含量均显著升高；而在胰岛素抵抗的动物模型和人体的脂肪组织、血液中 FAHFAs 含量发生明显下调，且减少幅度与胰岛素抵抗程度密切相关^[1]。AG4OX 小鼠的这些效应是由碳水化合物反应元件结合蛋白(ChREBP)驱动的脂肪组织中葡萄糖依赖性诱导脂肪生成介导的。ChREBP 是脂肪组织 Glut4 调节糖反应元件结合蛋白，该蛋白是造脂和糖酵解基因的转录调节因子，也是脂肪组织脂肪酸合成和全身性胰岛素敏感性的主要决定因素之一^[9]。通过 ChREBP 驱动脂肪组织合成的 FAHFAs 依赖于适应性抗氧化系统，表明 FAHFAs 可能是联系该系统的活性与外周组织的胰岛素敏感性的中间环节^[10]。正常小鼠 *ChREBP* 基因敲除会使性腺周围和皮下白色脂肪组织中的总 PAHSA 水平降低 75%，而血清中没有变化。同样，AG4OX 模型小鼠敲除 *ChREBP* 表达后也可完全逆转性腺周围和皮下白色脂肪组织、血清 PAHSA 显著升高的趋势。另有研究表明，脂肪特异性 *ChREBP* 基因敲除小鼠会出现高胰岛素血症、脂肪组织炎症和葡萄糖转运障碍等症状，伴随血清和脂肪组织中 PAHSA_s 含量显著降低^[1]，经体外大量补充 9-PAHSA 后可防止上述症状的显现^[11]，充分说明 ChREBP 能够调节 PAHSA 水平，进而影响机体对胰岛素的敏感性。

2.2 PAHSA 刺激胰岛素和胰高血糖素样肽-1 分泌

相关研究发现，在血糖含量升高时，PAHSA 可刺激分泌胰岛素和胰高血糖素样肽-1(GLP-1)，从而提高胰岛素抵抗模型小鼠的糖耐量^[1]。YORE 等^[1]研究发现在高血糖条件下，5-PAHSA 能够直接作用于模型小鼠胰岛，刺激胰岛素分泌。深入研究发现 5-PAHSA 和 9-PAHSA 均可以快速诱导肠内分泌细胞系 STC-1 细胞分泌 GLP-1，且呈现一定剂量依赖性，进一步证实 PAHSA 可以直接刺激 GLP-1 分泌。这一效果与 Omega-3 脂肪酸、 α -亚麻酸和合成的 GPR120 激动剂的产生相似^[11,12-13]。因此，PAHSA 促进葡萄糖诱导的胰岛素分泌的急性效应可能既有对胰岛的直接作用，又有通过诱导肠道 GLP-1 分泌的间接作用。

第一时相胰岛素对葡萄糖反应的丧失是 2 型糖尿病中早期胰岛 B 细胞功能损害的主要原因之

—^[14]。相比赋形剂治疗的小鼠,经长期5-PAHSA和9-PAHSA作用的小鼠体内胰岛素分泌量增加40%。因此PAHSA治疗不仅可快速改善胰岛素和GLP-1对葡萄糖的第一相反应,且作用效果可以维持>5个月,不会出现胰岛B细胞耗尽等副作用^[15]。

2.3 PAHSA通过激活GPR120增强葡萄糖转运和GLUT4移位

FAHFAs能够直接激活G蛋白偶联受体120(GPR120),提高脂肪组织中Glut4等糖转运载体表达量,增强胰岛素的敏感性^[1]。此外,PAHSA还通过促进Glut4移位来提高胰岛素分泌水平,增加葡萄糖的转运^[4]。FAHFAs还可以通过与G蛋白偶联受体(GPCRs)等细胞表面受体结合来影响其他的生物学功能^[6]。HIRASAWA等^[12]认为PAHSA对GLP-1分泌和葡萄糖转运的影响与GPCRs激活可能存在协同作用。

PAHSA还具有信号传导的功能,9-PAHSA和5-PAHSA都能与GPR120结合并激活GPR120,而GPR120激活又进一步促进脂肪细胞中葡萄糖的转运和Glut4移位^[14]。另外,长期使用5-PAHSA和9-PAHSA可以改善小鼠的胰岛素敏感性和糖耐量,这些胰岛素敏感性的改善与PAHSA在体外增加胰岛素刺激的葡萄糖转运和脂肪细胞中Glut4移位的作用是一致的^[3]。从临床的角度而言,PAHSA可同时激活多个脂质的G蛋白偶联受体,降低配体抵抗和毒性的风险^[3]。

2.4 FAHFAs抗慢性炎症的功能

慢性炎症反应在肥胖诱导胰岛素抵抗过程中发挥重要的作用^[17]。脂肪组织增多、脂肪因子(如瘦素、视黄醇结合蛋白等)、脂降解、细胞死亡及缺氧均会引发相应的炎症反应^[18-20]。脂肪酸及其代谢物通过激活Toll样受体促使脂肪组织中相关的免疫细胞,如巨噬细胞、树突状细胞等发生免疫反应^[21]。这些反应也会刺激后续炎症信号通路,包括丝裂原活化蛋白激酶(MAPKs)和核因子 κ B(NF- κ B)等,增加肿瘤坏死因子(TNF)、白细胞介素1 β (IL-1 β)、白细胞介素6(IL-6)等炎症因子的分泌,引发一系列胰岛素代谢通路的紊乱^[22]。另外,Toll样受体激活还可大量产生与胰岛素抵抗密切相关的神经酰胺类脂质,促进炎症小体的活化,进一步加剧炎症反应^[23]。

2.4.1 PAHSA能够抑制促炎因子的分泌 PAHSA已被证明同时影响免疫系统和 β 细胞。有研究表

明,PAHSA既能减弱非肥胖糖尿病小鼠的自身免疫反应,又能促进 β 细胞的存活^[24]。PAHSA通过减少JNK/MAPK通路的激活,进而抑制内质网应激反应,减少非肥胖糖尿病小鼠胰腺T、B细胞浸润活化,而增加Treg活化。

相关研究表明,FAHFAs可以抑制肥胖模型小鼠脂肪组织中巨噬细胞TNF、IL-1 β 等促炎症因子的分泌和LPS诱导的树突状细胞激活^[1]。另外,化学诱导的结肠炎模型小鼠经PAHSA处理后,体内炎症细胞因子的表达显著减少,并明显延缓结肠炎的发作并减轻其严重程度^[4,25]。因此,PAHSA是一种很有希望的抗炎脂质,对炎症性疾病的治疗可能具有有益的效果。介导PAHSA抗炎作用的受体尚不清楚,LEE等^[26]认为PAHSA在体内导致结肠T细胞活化的促炎细胞因子和趋化因子表达减少,在体外减弱T细胞增殖和Th1极化的这些抗炎作用似乎部分依赖于GPR120。但GPR120是否介导PAHSA的抗炎作用这一设想还有待进一步研究。

同时,并非所有的FAHFAs都具有抗炎的功能^[1]。9-PAHSA可剂量依赖性抑制白细胞介素12诱导的树突状细胞成熟,降低IL-1和TNF- α 的分泌。此外,从巨噬细胞IL-6、TNF- α 和IL-1 β 的基因表达量和IL-6分泌水平来看,9-PAHSA可减弱LPS诱导的巨噬细胞的激活^[27]。然而与9-PAHSA不同的是,5-PAHSA在体外和体内实验中均未观察到抗炎作用,表明不同的FAHFAs异构体具有不同的生物学功能^[1]。

2.4.2 DHAHLA在肥大细胞信号转导中具有抗炎作用 二十二碳六烯酸羟基亚油酸酯(DHAHLA)是FAHFAs家族中一种具有抗炎活性的脂类,通过研究骨髓单个核细胞对抗原和前列腺素E2(PGE2)的趋化反应发现^[28],对照细胞对PGE2的趋化性高于抗原。与单独暴露于二甲基亚砷的对照细胞相比,经13(R)和13(S)-DHAHLA处理的细胞对抗原和PGE2的趋化作用显著且相似地受到抑制。DHA及其代谢物的抗炎作用归功于专门的促炎介质(如溶血素、保护素和松脂)^[29-30],其可以限制和化解持续的炎症。肥大细胞的主要作用是感知局部微环境,识别趋化刺激,做出快速反应,并引发炎症。一旦激活,15种合成的炎症介质在一个称为脱颗粒的过程中被释放。然而,慢性激活会导致组织损伤。有研究表明,13-DHAHLA对抗原-IgE复合物和PGE2两种不同的趋化物质和抗原诱导的脱颗粒有一定的趋化作用^[28]。

2.4.3 13-LAHLA对巨噬细胞具有抗炎活性 有研究证实, 燕麦油馏分中的三种羟基亚油酸亚油酸酯(LAHLA)异构体(15-LAHLA、13-LAHLA和9-LAHLA)是含量最丰富的FAHFAs^[31]。在这些LAHLA中, 13-LAHLA是摄入分离燕麦油脂脂质体后在血清中含量最丰富的LAHLA异构体, 也是小鼠和人脂肪组织中含量最丰富的内源性LAHLA。

13-LAHLA能够抑制脂多糖刺激的细胞因子分泌和促炎基因表达。KUDA等^[27]发现13-DHAHLA可抑制脂多糖诱导的小鼠巨噬细胞RAW-264.7细胞因子的分泌。当脂多糖刺激RAW 264.7细胞时, 13-LAHLA也抑制诱导型一氧化氮合酶和环氧合酶-2mRNA的表达, 减少促炎症细胞因子以及炎症下游调节因子iNOS和COX-2的表达, 并抑制IL-6和IL-1 β 的mRNA水平, 表明13-LAHLA具有广泛的抗炎作用。

3 FAHFAs在风湿免疫性疾病中应用的展望

风湿免疫性疾病是临床常见的严重影响人们生活质量的慢性自身免疫性疾病, 包括类风湿性关节炎、幼年特发性全身性关节炎、系统性红斑狼疮、成人Still病、强直性脊柱炎、反应性关节炎、银屑病关节炎等^[32]。绝大多数风湿免疫性疾病患者体内存在异常的免疫炎症反应, 例如高水平的炎症因子, 慢性炎症损伤可使内皮细胞、上皮细胞等释放IL-33, 当其与具有跨膜结构的ST2L结合后, 通过NF- κ B及MAPKs通路引起血清TNF- α 、IL-17、IL-113、IL-6及Th2细胞因子(IL-4、IL-5、IL-13)增多, 继而引起各组织器官损伤, 如骨侵蚀, 肺、肾脏及皮肤纤维化等, 并进入炎症反应的恶性循环中, 加重炎症反应^[33]。

PAHSA能抑制T细胞反应^[26], 特别是Th1相关的致炎基因(*IFN- γ* 、*Tbx2*)和Th17相关基因(*IL-17*、*IL-23*)的表达。此外, PAHSA还能显著降低促炎细胞因子(TNF- α 、IL-6和IL-1 β)和趋化因子(趋化因子巨噬细胞炎性蛋白1、人巨噬细胞趋化蛋白1和角质形成细胞的趋化因子)的表达。另外, 9-PAHSA也可以通过直接影响树突状细胞的成熟, 抑制促炎T细胞的活化和随后的扩张, 从而发挥其调节免疫反应和抗慢性炎症的功能^[25]。单独刺激

LPS可诱导骨髓来源的树突状细胞活化, 导致MHCII、CD80、CD86和CD40水平升高。然而, 用9-PAHSA预处理骨髓来源的树突状细胞, 然后刺激LPS, 可降低MHCII和共刺激分子的水平。除PAHSA具有抗炎作用外, 有研究也发现13DHAHLA和13-LAHLA对巨噬细胞具有抗炎活性, 13-LAHLA能影响细胞炎症反应的许多分支, 包括细胞因子的产生和分泌、一氧化氮信号和前列腺素的产生^[32]。总之, FAHFAs参与调节众多免疫炎症反应通路, 具有重要的生物学功能。因此, 研究风湿免疫性疾病患者体内FAHFAs代谢水平可进一步深入认识相关的发病机理, 对于开发新的治疗方法具有重要意义。

4 FAHFAs定性定量分析方法

FAHFAs功能研究依赖于灵敏、准确的定性、定量方法^[34]。然而, 由于生物体内FAHFAs含量极低, 且每个FAHFA家族又包含众多化学结构极其相似的异构体组成。因此, FAHFAs准确的定性、定量分析是个巨大的难题。

目前建立的FAHFA定量分析的方法基本上都是基于固相微萃取联合LC-MS分析^[2, 35-37]。例如ZHANG等^[2]提出硅胶固相萃取与LC-MS联用测定16种不同脂肪酸家族的策略; LOPEZ-BASCON等^[35]建立了一种基于固体在线耦合的血清中FAHFAs采用固相萃取和LC-MS联用的自动定性定量检测方法; VERONIKA等^[28]建立了一种高灵敏性、高准确度的生物样品FAHFAs分析方法: 超高效液相色谱-质谱联用技术。这些方法成功实现了部分FAHFAs分子的定性、定量分析, 具有开创性意义, 但同时也存在诸多不足: ①样本前处理复杂; ②单独的流动相体系; ③所需样本量大; ④分析时间长; ⑤各组分之间不能完全分开。另外, 这些方法还有在FAHFAs流动相中溶解度低、所需标准品种类多、数据重现性差及其他脂质干扰产生的假阳性等问题。

最近, 基于多维质谱的鸟枪脂组学原理, 以一种合成的FAHFA标准品为内标, 建立了生物样品经固相萃取和AMPP化学衍生化后脂类提取物中FAHFAs分析的新方法^[38]。该方法不仅大大地提高了FAHFAs离子化效率, 且还有效地克服了其他方

法中存在的神经酰胺类物质干扰产生的假阳性。同时,该方法具有所需生物样品量少、敏感性高、特异性好和线性动态范围宽等特点。因此,该方法将有助于研究各种生理/特定条件下 FAHFA 水平的变化,极大地促进 FAHFAs 脂质分子的生物学功能的研究。

5 小结

FAHFAs 是近年脂质研究领域最重大的发现之一。大量研究已证实,FAHFAs 参与调节大量免疫炎症反应相关通路,在体内具有重要的生物学功能。因此,研究风湿免疫性疾病患者体内 FAHFAs 代谢特征及信号传导途径的变化,可以深入揭示风湿免疫性疾病的发病机制,对早期的标志物寻找和精准的个性化治疗方法开发均具有重大的意义。

参 考 文 献 :

- [1] YORE M M, SYED I, MORAES-VIEIRA P M, et al. Discovery of a class of endogenous mammalian lipids with anti-diabetic and anti-inflammatory effects[J]. *Cell*, 2014, 159: 318-332.
- [2] ZHANG T, CHEN S, SYED I, et al. A LC-MS-based workflow for measurement of branched fatty acid esters of hydroxy fatty acids[J]. *Nat Protoc*, 2016, 11(4): 747-763.
- [3] MORAES-VIEIRA P M, SAGHATELIAN A, KAHN B B. Glut4 expression in adipocytes regulates de novo lipogenesis and levels of a novel class of lipids with antidiabetic and anti-inflammatory effects[J]. *Diabetes*, 2016, 65(7): 1808-1815.
- [4] OH D Y, TALUKDAR S, BAE E J, et al. GPR120 is an omega-3 fatty acid receptor mediating potent anti-inflammatory and insulin-sensitizing effects[J]. *Cell*, 2010, 142: 687-698.
- [5] CHANDRA M, CHAIM P. Genetics and pathogenesis of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2015, 11(6): 329-334.
- [6] PARSONS W H, KOLAR M J, KAMAT S S, et al. AIG1 and adtrp are atypical integral membrane hydrolases that degrade bioactive FAHFAs[J]. *Nat Chem Biol*, 2016, 12(5): 367-372.
- [7] KOLAR M J, KAMAT S S, PARSONS W H, et al. Branched fatty acid esters of hydroxy fatty acids are preferred substrates of the mody8 protein carboxyl ester lipase[J]. *Biochemistry*, 2016, 55(33): 4636-4155.
- [8] GRVNBERG J R, HOFFMANN J M, HEDJAZIFAR S, et al. Overexpressing the novel autocrine/endocrine adipokine WISP2 induces hyperplasia of the heart, white and brown adipose tissues and prevents insulin resistance[J]. *Sci Rep*, 2017, 27(7): 43515.
- [9] HERMAN M A, PERONI O D, VILLORIA J, et al. A novel ChREBP isoform in adipose tissue regulates systemic glucose metabolism[J]. *Nature*, 2012, 484(7394): 333-338.
- [10] KUDA O, BREZINOVA M, SILHAVY J, et al. Nrf2-mediated antioxidant defense and peroxiredoxin 6 are linked to biosynthesis of palmitic acid ester of 9-hydroxystearic acid[J]. *Diabetes*, 2018, 67(6): 1190-1199.
- [11] VIJAYAKUMAR A, ARYAL P, WEN J, et al. Absence of carbohydrate response element binding protein in adipocytes causes systemic insulin resistance and impairs glucose transport[J]. *Cell Rep*, 2017, 21(4): 1021-1035.
- [12] HIRASAWA A, TSUMAYA K, AWAJI T, et al. Free fatty acids regulate gut incretin glucagon-like peptide-1 secretion through gpr120[J]. *Nat Med*, 2005, 11(1): 90-94.
- [13] STONE V M, DHAYAL S, BROCKLEHURST K J, et al. gpr120 (ffar4) is preferentially expressed in pancreatic delta cells and regulates somatostatin secretion from murine islets of langerhans[J]. *Diabetologia*, 2014, 57(6): 1182-1191.
- [14] LUZI L, DEFRONZO R A. Effect of loss of first-phase insulin secretion on hepatic glucose production and tissue glucose disposal in humans[J]. *Am J Physiol*, 1989, 257(2): E241-E246.
- [15] SYED I, LEE J, MORAES-VIEIRA P M, et al. Palmitic acid hydroxystearic acids activate gpr40, which is involved in their beneficial effects on glucose homeostasis[J]. *Cell Metab*, 2018, 27(2): 419-427.
- [16] HARA T, KIMURA I, INOUE D, et al. Free fatty acid receptors and their role in regulation of energy metabolism[J]. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*, 2013, 164: 77-116.
- [17] ODEGAARD J I, CHAWLA A. The immune system as a sensor of the metabolic state[J]. *Immunity*, 2013, 38(4): 644-654.
- [18] ANDRADE-OLIVEIRA V, CAMARA N O, MORAES-VIEIRA P M. Adipokines as drug targets in diabetes and underlying disturbances[J]. *J Diabetes Res*, 2015, 2015: 681612.
- [19] MORAES-VIEIRA P M, YORE M M, DWYER P M, et al. RBP4 activates antigen-presenting cells, leading to adipose tissue inflammation and systemic insulin resistance[J]. *Cell Metab*, 2014, 19(3): 512-526.
- [20] ODEGAARD J I, CHAWLA A. Pleiotropic actions of insulin resistance and inflammation in metabolic homeostasis[J]. *Science*, 2013, 339(6116): 172-177.
- [21] ROCHA D M, CALDAS A P, OLIVEIRA L L, et al. Saturated fatty acids trigger tlr4-mediated inflammatory response[J]. *Atherosclerosis*, 2016, 244: 211-215.
- [22] PRAJAPATI B, JENA P K, RAJPUT P, et al. Understanding and modulating the toll like receptors (tlrs) and nod like receptors (nlrs) cross talk in type 2 diabetes[J]. *Curr. Diabetes Rev*, 2014, 10(3): 190-200.
- [23] VANDANMAGSAR B, YOUY Y H, RAVUSSIN A, et al. The nlrp3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance[J]. *Nat Med*, 2011, 17(2): 179-188.
- [24] HAMAD A R A, SADASIVAM M, RABB H. Hybrid lipids, peptides, and lymphocytes: new era in type 1 diabetes research[J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(9): 9.

- [25] SMITH U, KAHN B B. Adipose tissue regulates insulin sensitivity: role of adipogenesis, de novo lipogenesis and novel lipids[J]. *J Intern Med*, 2016, 280(5): 465-475.
- [26] LEE J, MORAES-VIEIRA P M, CASTOLDI A, et al. Branched fatty acid esters of hydroxy fatty acids (FAHFAs) protect against colitis by regulating gut innate and adaptive immune responses[J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(42): 22207-22217.
- [27] KUDA O, BREZINOVA M, ROMBALDOVA M, et al. Docosahexaenoic acid-derived fatty acid esters of hydroxy fatty acids (FAHFAs) with anti-inflammatory properties[J]. *Diabetes*, 2016, 65(9): 2580-2590.
- [28] VERONIKA P, ANDERS V, TOMAS C, et al. Triacylglycerol-rich oils of marine origin are optimal nutrients for induction of polyunsaturated docosahexaenoic acid ester of hydroxy linoleic acid (13-DHAHLA) with anti-inflammatory properties in mice[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2020, 64(11): e1901238.
- [29] HANSEN T V, VIK A, SERHAN C N. The protectin family of specialized pro-resolving mediators: potent immunoresolvents enabling innovative approaches to target obesity and diabetes[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 9: 1582.
- [30] KUDA O. Bioactive metabolites of docosahexaenoic acid[J]. *Biochimie*, 2017, 136: 12-20.
- [31] KOLAR M J, KONDURI S, CHANG T, et al. Linoleic acid esters of hydroxy linoleic acids are anti-inflammatory lipids found in plants and mammals[J]. *J Biol Chem*, 2019, 294(27): 10698-10707.
- [32] 陶可, 蔡月明, 曾晖, 等. Tolicizumab 与风湿免疫性疾病[J]. *国际免疫学杂志*, 2013, 36(5): 363-367.
- [33] 霍永宝, 于水莲, 陶怡. 白细胞介素-33/ST2 通路在风湿免疫性疾病中作用的研究进展[J]. *中华风湿病学杂志*, 2015, 19(9): 627-630.
- [34] ZHU Q F, YAN J W, GAO Y, et al. Highly sensitive determination of fatty acid esters of hydroxyl fatty acids by liquid chromatography-mass spectrometry[J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2017: 1061-1062.
- [35] LOPEZ-BASCON M A, CALDERON-SANTIAGO M, PRIEGO-CAPTE F. Confirmatory and quantitative analysis of fatty acid esters of hydroxy fatty acids in serum by solid phase extraction coupled to liquid chromatography tandem mass spectrometry[J]. *Anal Chim Acta*, 2016, 943: 82-88.
- [36] ZHU Q F, YAN J W, ZHANG T Y, et al. Comprehensive screening and identification of fatty acid esters of hydroxy fatty acids in plant tissues by chemical isotope labeling-assisted liquid chromatography-mass spectrometry[J]. *Anal Chem*, 2018, 90: 10056-10063.
- [37] HU C F, WANG M, DUAN Q, et al. Sensitive analysis of fatty acid esters of hydroxy fatty acids in biological lipid extracts by shotgun lipidomics after one-step derivatization[J]. *Anal Chim Acta*, 2020, 1105: 105-111.

(李科 编辑)

本文引用格式: 许小芬, 胡长锋, 朱媛媛, 等. 脂肪酸羟基脂肪酸脂的研究进展[J]. *中国现代医学杂志*, 2022, 32(2): 43-48.

Cite this article as: XU X F, HU C F, ZHU A A, et al. The research progress in fatty acid esters of hydroxy fatty acids[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2022, 32(2): 43-48.