

呼吸系统疾病相关脂类及脂质组学研究进展

杜丽娜^{1,2}, 单进军^{1,2}, 谢彤^{1,2}, 汪受传^{1,2*}

(1. 南京中医药大学 中医儿科学研究所, 南京 210023;

2. 江苏省儿童呼吸疾病(中医药)重点实验室, 南京 210023)

[摘要] 脂质不仅是细胞重要的信号分子,还参与调节诸多重要的生命活动,包括物质运输、结构支持、能量转换、细胞发育、分化和凋亡等。脂质组学是代谢组学的一门新兴分支学科。通过比较不同生理状态下脂质代谢网络的变化,进而识别代谢调控中关键的生物标志物,最终揭示脂质在各种生命活动中的作用机制。大量研究表明,脂类代谢异常与呼吸系统疾病的发生发展有着密切联系,脂质组学能揭示与呼吸系统疾病相关的脂类变化,找到异常的代谢通路,识别脂类生物标志物,对疾病的早期诊断、病情发展和治疗靶点的发现等方面展现出广泛的应用前景。本文对近几年的文献进行归纳总结,介绍了结构脂质和信号脂质在支气管肺炎、哮喘、急性肺损伤、肺纤维化等呼吸系统疾病中的研究进展和应用前景。其中,结构脂质重点介绍了磷脂酰胆碱、磷脂酰甘油、鞘脂类,信号脂质主要包括类花生酸类如前列腺素类、凝血恶烷类、白三烯类、脂氧素、羧基二十碳四烯酸、异前列腺烷等。目前,脂质组学发展迅速,分析技术的发展也将进一步推动脂质的研究及其在临床中的应用。

[关键词] 脂类; 脂质组学; 呼吸系统疾病

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)04-0219-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015040219

Research Progress in Lipids and Lipidomics Associated with Respiratory System Diseases DU Li-na^{1,2}, SHAN Jin-jun^{1,2}, XIE Tong^{1,2}, WANG Shou-chuan^{1,2*} (1. *Institute of Pediatrics, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China*; 2. *Jiangsu Key Laboratory of Pediatric Respiratory Disease, Nanjing 210023, China*)

[Abstract] Lipid is a key cell signaling molecule. It is also involved in the regulation of many important life activities, including material transport, structural support, energy conversion, cell growth, differentiation and apoptosis. As a subdiscipline of metabolomics, lipidomics is an important approach to comprehensive analysis of lipids metabolism. Through analyzing the lipid profiles under different physiological conditions, lipidomics research can indicate the changes of the lipid metabolic network and obtain the lipid-based biomarkers contributed to the changes. Many studies have demonstrated that abnormal metabolism of lipids is closely related to the development of respiratory system diseases. Using lipidomics technique can reveal the changes of respiratory system diseases-associated lipids, find out the abnormal metabolic pathways and identify the biomarkers finally. Thus, lipidomics have shown great potential applications in the early diagnosis and development of disease, as well as the discovery of drug targets. The paper summarized and analyzed the progress and prospects of structured lipids and signal lipids in bronchial pneumonia, asthma, acute lung injury, pulmonary fibrosis and other respiratory diseases in recent years. We focus on the structure lipid including phosphatidylcholine, phosphatidylglycerol, sphingolipids, and signaling lipids including eicosanoids (such as prostaglandins), thromboxanes, leukotrienes, lipoxins, hydroxyeicosatetraenoic acids, isoprostanes and so on. Take together, lipidomics are developing rapidly, and analysis techniques will also further promote its research and clinical application.

[Key words] lipids; lipidomics; respiratory system diseases

[收稿日期] 20140615(007)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81373688);江苏省普通高校研究生科研创新计划项目(CXZZ13_0615);高校博士点基金新教师类(20133237120001);江苏省自然科学基金项目(BK20130959)

[第一作者] 杜丽娜,博士,从事小儿呼吸系统疾病研究,Tel:15951921285,E-mail:linadu2007@126.com

[通讯作者] *汪受传,硕士,教授,博士生导师,从事小儿呼吸系统疾病及中医药标准化研究,Tel:025-86798182,E-mail:wscnj@126.com

脂质是人体内分布广泛、数量繁多的一类物质,不仅是组成生物体的重要成分,更与诸多生命过程密切相关。脂质组学是代谢组学的一门新兴分支学科,2003 年国际上正式提出脂质组学(lipidomics)的概念^[1],即研究生物样本内所有脂类分子的特性,以及它们在蛋白质表达和基因表达调节过程中的作用。脂质组学的研究目标不仅是要确定生命体、组织、体液、细胞或亚细胞器中所有脂质的种类及其化学结构,而是要最终揭示生命体脂质代谢调控的异常变化与许多重要疾病之间的关系,进一步指导临床诊断和治疗。

既往由于脂质分子结构的多样性和复杂性,以及相应分析手段的滞后,人们对生物体的脂质及其代谢网络缺乏整体性和系统性的研究,近年来随着生命分析化学手段的发展,特别是色谱质谱技术的联用,为脂质的系统分析提供了技术支持,也促进了脂质组学的发展。

脂质代谢的研究上升到组学水平以后,人们对脂质代谢反应在机体中的作用及其相关机制越加重视,许多研究证明,异常的脂质与多种疾病如动脉硬化症、糖尿病、肥胖症、阿尔茨海默病、脑损伤、帕金森病、肝炎以及肿瘤发生发展等均有密切关联。既往人们对于呼吸系统疾病的研究多集中于炎症因子,随着脂质组学的发展,研究发现呼吸系统疾病亦与多种脂质相关,包括磷脂类、鞘脂类、类花生酸类等等,本文就脂质及脂质组学在呼吸系统疾病中的相关应用研究做简要综述。

1 脂质组学的范畴

脂质组学研究的内容主要包括脂质及其代谢物分析鉴定、脂质功能与代谢调控(包括关键基因、蛋白质、酶)、绘制脂质代谢途径及网络等三大方面研究。根据研究的侧重点不同,脂质组学在医药研究中的应用主要包括疾病脂生物标志物的识别、疾病诊断脂指标的确定、药物靶点及先导化合物的发现和药物作用机制的研究,研究已发现脂质代谢紊乱与多系统疾病均密切相关。

2 脂质分类

肺泡表面活性物质(pulmonary surfactant, PS)在维持正常的肺功能中起着重要作用。PS 含 90% 的脂质成分,主要分为 2 种,其一,高丰度的结构或分子脂质,比如磷脂类;其二,低丰度的信号脂质,比如类花生酸类^[2]。PS 中脂质成分改变是多种急慢性呼吸系统疾病的共同特点,因此研究支气管内分泌物或支气管肺泡灌洗液的脂质代谢变化是帮助探讨呼吸系统疾病发病机制和治疗靶点的一种有效手段^[3]。

2.1 磷脂酰胆碱(phosphatidylcholine, PC) PC 是 PS 的最主要成分。磷脂酶作用于 PC 可生成活性较强的溶血磷脂胆碱(lysophosphatidylcholine, LPC)。LPC 具有广泛的促炎活性,包括促进活性氧簇的产生、趋化因子和细胞因子的分泌、黏附分子的上调等^[4]。Yoder M 等^[5]采用液质联用技术(liquid chromatograph-mass spectrometer, LC-MS)比较分析 7 例哮喘患者和 8 例健康志愿者的支气管肺泡灌洗液(broncho-alveolar lavage fluids, BALF)样本,结果发现中度肺功能损伤的哮喘患者 LPC(16:0)和 LPC(18:0)明显升高,同

时伴有磷脂酶 A₂ 的活性增加。Izquierdo-Garcia J L 等^[6]通过机械通气建立呼吸机相关性肺损伤大鼠模型,分别采集肺组织, BALF, 血清样本,分析肺损伤相关标记物,结果在大鼠血清样本中发现显著的膜脂质轮廓改变,包括 LPC、二氢鞘氨醇的降低和 PC、鞘氨醇的升高,而在肺组织和 BALF 中则是以能量代谢紊乱为主。Todd D A 等^[7]以人为研究对象发现了不同的结果,采集 18 例肺损伤患儿的血样和 BALF,以 8 例健康儿样本作为对照,采用质谱法分析样本的磷脂代谢轮廓,结果显示, BALF 中的 PC(16:0/16:0)和 PC(16:0/14:0)在急性肺损伤时显著降低,相反,血浆中的 PC(18:1/18:2), PC(16:0/18:2), PC(18:0/18:2)显著升高。这些脂质轮廓的变化是由于肺泡毛细血管膜损伤及细胞浸润引起,反映了炎症介质底物可利用性的变化,有助于疾病的诊断和治疗。Guerrera I C 等^[8]运用脂质组学方法描述了血浆脂质在肺囊性纤维化中的网络代谢变化。肺囊性纤维化的发病机制和囊性纤维化跨膜传递调节因子基因突变导致气道黏液梗阻,细菌定植,肺进行性坏死有关。研究发现肺囊性纤维化患者血浆中多种 PC 和 LPC 都显著降低,这表明血浆中磷脂代谢的变化对肺囊性纤维化病变过程起重要作用,是药物治疗的潜在靶点。

另一种重要的细胞膜磷脂类衍生物是溶血磷脂酸(lysophosphatidic acid, LPA),主要作用于细胞表面特异性的 G 蛋白偶联受体(LPA1-LPA6)或者核膜上的受体发挥广泛的生物学功能。LPA 的抗炎和促炎作用因不同的疾病和作用的细胞不同而异。在哮喘、肺纤维化、急性肺损伤等病程中, LPA 作用于肺上皮细胞促进趋化因子、炎症细胞因子的表达从而增强炎症反应,也可以调整细胞骨架重构,增强肺上皮细胞的完整性,防止肺损伤^[9]。Montesi S B 等^[10]通过 LC-MS 分析了 11 个肺纤维化患者的血浆和呼出气冷凝液(exhaled breath condensate, EBC)脂质组学,其中血浆中鉴定出 13 种 LPA,但较之正常组无明显差异,而在 EBC 中鉴定出 9 种 LPC,其中 LPA(22:4)显著升高,可以作为肺纤维化进展的生物标记物。

2.2 磷脂酰甘油(phosphatidylglycerol, PG) PG 是 PS 中含量仅次于 PC 的一类脂质。PG 在多种呼吸道病原体感染中均具有潜在的治疗作用。如 PG 能抑制流感病毒附着质膜及病毒复制,从而明显减弱炎症细胞浸润的发展^[11]。PG 作用于 TLR-4 信号通路,阻断呼吸道合胞病毒(respiratory syncytial virus, RSV)黏附上皮细胞^[12],但 PG 发挥的有效时间窗口短暂,只能短期预防病毒感染^[13]。PG 还能显著抑制因肺炎支原体感染所激活的 TLR-2 介导的炎症反应^[14]。Seeds M C 等^[15]报道分泌型磷脂酶 A₂ 介导的磷脂的水解,特别是 PG 的下降是造成急性呼吸窘迫综合征早期损害的重要因素。Almstrand A C 等^[16]发现吸烟引起的哮喘患者呼出气体颗粒中不饱和或者饱和磷脂类种类比非吸烟健康者明显下降,但 PG 含量却是增高的。

2.3 鞘脂类(sphingolipids, SLs) SLs 是一类以鞘氨醇为骨架的结构多样的化合物,分为鞘磷脂(sphingomyelins, SMs),

鞘糖脂 (glycosphingolipids, GSLs) 和神经酰胺 (ceramide, Cer)。其中, Cer 是最简单的鞘脂, 也是合成更复杂鞘脂的通用前体。SLs 在细胞内信号转导与凋亡中的作用使其研究逐渐受到重视, 尤其是鞘氨醇、鞘氨醇-1-磷酸、神经酰胺-1-磷酸 (S1P) 等是研究最多的生物活性鞘脂^[17]。如 S1P 主要通过细胞表面的特定受体 (S1PR) 结合而发挥广泛的生物学效应, S1P 的 5 种受体在内皮细胞、血管平滑肌细胞及心肌细胞均有广泛表达。Sun X G 等^[18]发现 S1PR3 是急性肺损伤的潜在生物标记物, 是介导细胞增殖和血管通透性的关键信号分子。Worgall T S 等^[19]报道丝氨酸棕榈酰-辅酶 A 转移酶的活性下降对哮喘气道高反应性起重要作用, 引发肺部 SLs 成分改变, 其中多种 Cer 明显下降。哮喘的另一重要因素是 S1P 的增加作用于肥大细胞、上皮细胞、淋巴细胞及平滑肌等引起强烈过敏反应^[20]。Ziobro R 等^[21]研究认为 Cer 的积累是肺囊性纤维化发展的关键因素, 并提出采用酸性鞘磷脂酶抑制剂可以减轻肺部慢性炎症反应。Cer 在弹性蛋白酶诱导的肺气肿小鼠早期炎症阶段也有上调, 推测作用于早期的肺泡破坏, 而给予丝氨酸棕榈酰转移酶抑制剂能降低 Cer 水平且改善小鼠的肺功能^[22]。

2.4 类花生酸类 (eicosanoids) 类花生酸类物质是一类强有力的炎症信号分子, 主要来源于花生四烯酸和其他膜结合的不饱和脂肪酸, 包括前列腺素类、白三烯类、凝血恶烷类等。类花生酸类所介导的炎症反应在呼吸系统疾病中起重要作用, 如流感病毒感染、哮喘等均可引起花生四烯酸代谢通路发生异常。因此, 有针对的类花生酸类脂质组学是评估呼吸系统炎症疾病的有效手段^[23]。

2.4.1 前列腺素类 (prostaglandins, PGs) PGs 是花生四烯酸在环氧合酶和前列腺合成酶作用下合成的产物, 大部分前列腺素类具有促炎症反应的特性, 但 PGE₂, PGI₂ 却是有抗炎效应。PGE₂ 在肺组织中含量丰富, 具有支气管扩张效应, 能抑制过敏原或其他病原引起的支气管收缩狭窄, 还可诱导组织修复和肺血管重塑^[24]。Fritscher L G 等^[25]采用串联质谱法定量分析了哮喘和慢性阻塞性肺病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) EBC 中的 25 种脂质介质, 发现中度至重度哮喘和 COPD 患者体内 PGE₂ 等 5 种脂质显著升高, LXA₄ 等 4 种脂质显著降低。Kontogianni K 等^[26]检测到吸烟哮喘患者痰液中的 PGE₂ 明显高于正常非吸烟者, Zaslona Z 等^[27]通过实验推断 PGE₂ 主要作用于 T 细胞上的 EP₂ 受体来抑制过敏性哮喘的炎症反应, 这提供了一个潜在的治疗哮喘的靶点。Ivanova V 等^[28]报道吸入 PGE₂ 可以抑制和干扰多种特发性肺纤维化发展的相关基因表达, 减轻炎症和纤维化导致的肺损伤。

2.4.2 凝血恶烷类 (thromboxane) 凝血恶烷类, 又称为血栓素类, 主要有血栓素 A₂ (TXA₂) 和血栓素 B₂ (TXB₂)。TXA₂ 生物半衰期十分短暂, 可迅速转化为 TXB₂。TXB₂ 没有生物活性, 但较为稳定, 和代谢产物 11-脱氢 TXB₂ 常常用于标识 TXA₂ 的释放量^[29]。Ramos-Ramirez P 等^[30]通过卵蛋白刺激致敏豚鼠产生抗原抗体反应, 结果发现抗原诱导的

气道高反应性伴随有 TXA₂、组氨酸的显著增加以及粒细胞的浸润, 而 TXA₂ 和组氨酸通过 IgE 分泌引起支气管阻塞, IgE 含量越高, 支气管阻塞程度越重。血栓素代谢通路在哮喘患者的气道重塑和炎症反应中起重要作用, TXA₂ 受体基因变化与哮喘相关表型有关^[31]。吸烟是 COPD 的一个危险因素, An J 等^[32]报道暴露于香烟环境的大鼠的 BLAF 和肺组织中 TXB₂ 明显增加, 同时伴有杯状细胞化生增多, 黏液分泌增加, 而给予 TXA₂ 受体拮抗剂后气道黏液分泌明显减少。

2.4.3 白三烯类 (leukotrienes, LTs) LTs 的产生首先依赖于花生四烯酸的释放和 5-脂氧合酶的激活生成 LTA₄。LTA₄ 很不稳定, 经 LTA₄ 水解酶水解为 LTB₄, 也可在 LTC₄ 合成酶的作用下形成 LTC₄, 再进一步代谢合成 LTD₄, LTE₄ 等。LTs 是一类强烈的致炎物质, 在气道炎症中的作用有: 引起支气管平滑肌收缩, 增加血管的通透性, 促进气道黏液分泌, 趋化炎症细胞浸润, 引起气道重塑等。大量研究显示哮喘患者无论处于发作期还是稳定期, 其体内 LTs 水平均高于正常者。Motaleb G 等观察到哮喘患儿急性发作时尿中 LTE₄ 水平明显升高, 且伴有血清总 IgE 的升高^[33]。Celik D 等发现 LTE₄ 虽然在哮喘患者 EBC 中明显高于正常者, 但在吸烟哮喘者和非吸烟哮喘者之间无明显差异, 而 LTE₄ 的前体物质 LTD₄ 却在吸烟哮喘患者体内明显高于非吸烟哮喘患者^[34]。LTs 亦是病毒感染相关喘息发病过程中的重要炎症介质。RSV 感染能够上调支气管上皮细胞上的 LTC₄ 合成酶 mRNA 的表达, 从而增加 LTs 的释放, 给予糖皮质激素不能抑制 LTs 的释放^[35], 但是给予白三烯受体拮抗剂孟鲁斯特能改善 RSV 感染引起的炎症反应和气道高反应性^[36]。随着白三烯在各种炎症疾病发病机制中的作用逐渐被弄清, 白三烯受体拮抗剂也将在多种疾病的防治中扮演更加重要的角色。

2.4.4 脂氧素 (lipoxins, LXs) LXs 是在脂多糖等炎性因子刺激下通过跨细胞的生物合成途径, 经不同的脂氧合酶顺序催化花生四烯酸而生成的, 主要包括 LXA₄, LXB₄, 15-epi-LXA₄ 和 15-epi-LXB₄。LXs 具有抗炎和促进炎症消退的作用, 参与机体防御反应。Scully M 等^[37]报道缺血再灌注导致的急性肺损伤大鼠环氧和酶显著升高, 并通过诱导 LXA₄ 增加减轻多形核白细胞浸润, 从而缓解肺损伤。喘息患儿或哮喘持续状态的患儿体内均表现有 LXA₄ 含量降低^[38]。LXA₄ 可作用于嗜酸性粒细胞、巨噬细胞、NK 细胞、免疫淋巴细胞等产生细胞特异效应, 以协调控制早期或者晚期哮喘的炎症和气道反应, 是治疗哮喘和过敏性疾病的新方向^[39]。

2.4.5 羟基二十碳四烯酸 (hydroxyeicosatetraenoic acids, HETEs) HETEs 是由花生四烯酸代谢产生的单羟基脂肪酸, 主要经脂氧酶途径产生, 少部分经细胞色素 P-450 作用产生。人支气管中的主要以 15-HETE 为主。缺氧可诱导血管内皮细胞 15-脂氧合酶催化花生四烯酸生成 15-HETE, 调控肺动脉收缩和重构, 是治疗肺动脉高压的新靶点^[40]。Mastalerz L 等^[41]采用质谱技术分析哮喘患者 EBC 中的类花生酸类, 发现除 5-HETE 和 15-HETE 外, 其余类花生酸类含量

在阿司匹林哮喘和非阿司匹林哮喘之间无显著差异,提示5-HETE和15-HETE可以作为阿司匹林敏感性哮喘的可靠生物标记物。

2.4.6 异前列腺烷(isoprostanes) 异前列腺烷是非酶催化的自由基氧化花生四烯酸产生的脂质介质,逐渐被作为一项评定肺部疾病氧化应激和脂质过氧化损伤的敏感又可靠的指标。RSV感染可诱导活性氧簇的快速产生,下调抗氧化酶的表达,从而引起肺部的氧化应激反应,而给予具有超氧化物歧化酶活性的EUK-8或EUK-189后抗氧化酶活性增强,氧化应激标记物8-异前列腺烷明显减低^[39]。特发性肺纤维化也与加重的氧化应激引起的炎症反应有关,Zhu D等^[40]报道与正常对照组相比,特发性肺纤维化患者血清和BALF中的8-异前列腺烷明显升高,提示了氧化还原失衡在疾病中的意义。

3 问题与展望

呼吸系统疾病的发生发展与脂类代谢有着密切联系,以上综述了目前研究较多的相关脂质,脂质组学的发展使得未来能够探索到的脂质种类不断扩大,为相关疾病的预警、诊断和治疗提供了新的方法,蕴藏着很大的发展潜力。生物质谱技术是目前脂质组学研究的核心工具,近年来串联质谱、高分辨质谱技术的发展使得能鉴定的脂质的种类和数量在不断增多,相关数据库也需进一步完善。脂质组学技术应用于呼吸系统疾病的研究处于起步阶段,但各种机体、组织、体液(血液,尿液,痰液,BALF,EBC)、细胞以及亚细胞器等脂类及其代谢物的规模性分析,以及相应脂类功能与代谢调控研究,正在不断发展。同时,综合运用代谢组学、基因组学、蛋白质组学等方法进行研究也是阐明呼吸系统疾病发病机制的重要手段。本课题组从事小儿病毒性肺炎相关研究已17年,脂质组学的发展为笔者的课题研究开辟了一条新的道路,期待进一步的研究能够深入揭示病毒性肺炎的发病机制,提供新的药物治疗靶点。

[参考文献]

[1] Han X L, Gross R W. Global analyses of cellular lipidomes directly from crude extracts of biological samples by ESI mass spectrometry; a bridge to lipidomics [J]. *J Lipid Res*, 2003, 44(6):1071-1079.

[2] Wheelock C E, Goss V M, Balgoma D, et al. Application of omics technologies to biomarker discovery in inflammatory lung diseases [J]. *Eur Respir J*, 2013, 42(3):802-825.

[3] Dushianthan A, Goss V, Cusack R, et al. Phospholipid composition and kinetics in different endobronchial fractions from healthy volunteers [J]. *BMC Pulm Med*, 2014, 1(14):10-17.

[4] Asai A, Okajima F, Nakajima Y, et al. Involvement of Rac GTPase activation in phosphatidylcholine hydroperoxide-induced THP-1 cell adhesion to ICAM-1 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 406(2):273-277.

[5] Yoder M, Yan Z G, Yuan Y, et al. Bioactive lysophosphatidylcholine 16:0 and 18:0 are elevated in lungs of asthmatic subjects [J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2014, 6(1):61-65.

[6] Izquierdo-Garcia J L, Naz S, Nin N, et al. A Metabolomic approach to the pathogenesis of ventilator-induced lung injury [J]. *Anesthesiology*, 2014, 120(3):694-702.

[7] Todd D A, Marsh M J, George A, et al. Surfactant phospholipids, surfactant proteins, and inflammatory markers during acute lung injury in children [J]. *Pediatr Crit Care Me*, 2010, 11(1):82-91.

[8] Guerrero I C, Astarita G, Jais J P, et al. A novel lipidomic strategy reveals plasma phospholipid signatures associated with respiratory disease severity in cystic fibrosis patients [J]. *PloS One*, 2009, 4(11):7735-7739.

[9] Zhao Y T, Natarajan V. Lysophosphatidic acid (LPA) and its receptors: role in airway inflammation and remodeling [J]. *Bba Mol Cell Biol L*, 2013, 1831(1):86-92.

[10] Montesi S B, Mathai S K, Brenner L N, et al. Docosatraenoyl LPA is elevated in exhaled breath condensate in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *BMC Pulm Med*, 2014, 14:5-11.

[11] Numata M, Kandasamy P, Nagashima Y, et al. Phosphatidylglycerol suppresses influenza A virus infection [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2012, 46(4):479-487.

[12] Numata M, Chu H W, Dakhama A, et al. Pulmonary surfactant phosphatidylglycerol inhibits respiratory syncytial virus-induced inflammation and infection [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2010, 107(1):320-325.

[13] Numata M, Nagashima Y, Moore M L, et al. Phosphatidylglycerol provides short-term prophylaxis against respiratory syncytial virus infection [J]. *J Lipid Res*, 2013, 54(8):2133-2143.

[14] Kandasamy P, Zarini S, Chan E D, et al. Pulmonary surfactant phosphatidylglycerol inhibits mycoplasma pneumoniae-stimulated eicosanoid production from human and mouse macrophages [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(10):7841-7853.

[15] Seeds M C, Grier B L, Suckling B N, et al. Secretory phospholipase A2-mediated depletion of phosphatidylglycerol in early acute respiratory distress syndrome [J]. *Am J Med Sci*, 2012, 343(6):446-451.

[16] Almstrand A C, Josefson M, Bredberg A, et al. TOF-SIMS analysis of exhaled particles from patients with asthma and healthy controls [J]. *Eur Respir J*, 2012, 39(1):59-66.

- [17] Bartke N, Hannun Y A. Bioactive sphingolipids: metabolism and function [J]. *J Lipid Res*, 2009, 50(19):S91-96.
- [18] Sun X G, Singleton P A, Letsiou E, et al. Sphingosine-1-phosphate receptor-3 is a novel biomarker in acute lung injury[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2012, 47(5):628-636.
- [19] Worgall T S, Veerappan A, Sung B, et al. Impaired sphingolipid synthesis in the respiratory tract induces airway hyperreactivity[J]. *Sci Transl Med*, 2013, 186(5):1-8.
- [20] Ryan J J, Spiegel S. The role of sphingosine-1-phosphate and its receptors in asthma [J]. *Drug News Perspect*, 2008, 21(2):89-96.
- [21] Ziobro R, Henry B, Edwards M J, et al. Ceramide mediates lung fibrosis in cystic fibrosis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 434(4):705-709.
- [22] Tibboel J, Reiss I, de Jongste J C, et al. Ceramides: a potential therapeutic target in pulmonary emphysema [J]. *Respir Res*, 2013, 14(7):96-106.
- [23] Thomson N C, Chaudhuri R, Spears M, et al. Arachidonic acid metabolites and enzyme transcripts in asthma are altered by cigarette smoking [J]. *Allergy*, 2014, 69(4):527-536.
- [24] Medeiros A, Peres-Buzalaf C, Fortino Verdan F, et al. Prostaglandin E₂ and the suppression of phagocyte innate immune responses in different organs [J]. *Mediators Inflamm*, 2012, 20(12):3275-3268.
- [25] Fritscher L G, Post M, Rodrigues M T, et al. Profile of eicosanoids in breath condensate in asthma and COPD [J]. *J Breath Res*, 2012, 6(2):26-31.
- [26] Kontogianni K, Bakakos P, Kostikas K, et al. Levels of prostaglandin E₂ and cysteinyl-leukotrienes in sputum supernatant of patients with asthma; the effect of smoking [J]. *Clin Exp Allergy*, 2013, 43(6):616-624.
- [27] Zaslona Z, Okunishi K, Bourdonnay E, et al. Prostaglandin E₂ suppresses allergic sensitization and lung inflammation by targeting the E prostanoid 2 receptor on T cells [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 133(2):379-387.
- [28] Ivanova V, Garbuzenko O B, Reuhl K R, et al. Inhalation treatment of pulmonary fibrosis by liposomal prostaglandin E₂ [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2013, 84(2):335-344.
- [29] Pagliaccia F, Habib A, Pitocco D, et al. Stability of urinary thromboxane A₂ metabolites and adaptation of the extraction method to small urine volume [J]. *Clin Lab*, 2014, 60(1):105-111.
- [30] Ramos-Ramirez P, Campos M G, Martinez-Cordero E, et al. Antigen-induced airway hyperresponsiveness in absence of broncho-obstruction in sensitized guinea pigs [J]. *Exp Lung Res*, 2013, 39(3):136-145.
- [31] Takeuchi K, Mashimo Y, Shimojo N, et al. Functional variants in the thromboxane A₂ receptor gene are associated with lung function in childhood-onset asthma [J]. *Clin Exp Allergy*, 2013, 43(4):413-424.
- [32] An J, Li J Q, Wang T, et al. Blocking of thromboxane A₂ receptor attenuates airway mucus hyperproduction induced by cigarette smoke [J]. *Eur J Pharmacol*, 2013, 703(1/3):11-17.
- [33] Abd El-Motaleb G S, Abou Amer A A, Elawa G M, et al. Study of urinary leukotriene E₄ levels in children with acute asthma [J]. *Int J Gen Med*, 2014, 31(7):131-135.
- [34] Celik D, Doruk S, Koseoglu H I, et al. Cysteinyl leukotrienes in exhaled breath condensate of smoking asthmatics [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2013, 51(5):1069-1073.
- [35] Sun L H, Chen A H, Yang Z F, et al. Respiratory syncytial virus induces leukotriene C₄ synthase expression in bronchial epithelial cells [J]. *Respirology*, 2013, 18(Suppl 3):40-46.
- [36] Han J, Jia Y, Takeda K, et al. Montelukast during primary infection prevents airway hyperresponsiveness and inflammation after reinfection with respiratory syncytial virus [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 182(4):455-463.
- [37] Scully M, Gang C, Condron C, et al. Protective role of cyclooxygenase (COX)-2 in experimental lung injury: evidence of a lipoxin A₄-mediated effect [J]. *J Surg Res*, 2012, 175(1):176-184.
- [38] Eke Gungor H, Tahan F, Gokahmetoglu S, et al. Decreased levels of lipoxin A₄ and annexin A1 in wheezy infants [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2014, 163(3):193-197.
- [39] Barnig C, Levy B D. Lipoxin A₄: a new direction in asthma therapy? [J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2013, 9(6):491-493.
- [40] Zhu D, Ran Y. Role of 15-lipoxygenase/15-hydroxyeicosatetraenoic acid in hypoxia-induced pulmonary hypertension [J]. *J Physiol Sci*, 2012, 62(3):163-172.
- [41] Mastalerz L, Sanak M, Kumik J, et al. Exhaled eicosanoids following bronchial aspirin challenge in asthma patients with and without aspirin hypersensitivity: the pilot study [J]. *J Allergy (Cairo)*, 2012, 20(12):696-792.

[责任编辑 邹晓翠]