

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.13.026

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms2/detail/50.1097.R.20230302.1636.002.html\(2023-03-03\)](https://kns.cnki.net/kcms2/detail/50.1097.R.20230302.1636.002.html(2023-03-03))

游离脂肪酸受体 4 作为呼吸系统疾病潜在治疗靶点研究进展*

胡蕴然,周琳,杨慧综述,葛卫红[△]审校

(中国药科大学南京鼓楼医院药学部/南京临床医学中心,南京 210008)

[摘要] 游离脂肪酸受体 4(FFAR4)作为 G 蛋白偶联受体家族的一员,与长链脂肪酸结合而调节机体糖脂代谢、激素分泌、炎症反应等多种病理生理过程,是治疗糖脂代谢紊乱及免疫介导疾病的热门靶点。近年来,多项国内外研究发现,激活后的 FFAR4 可通过募集 β -抑制蛋白 2(β -arrestin2)而调控下游多种信号通路抑制炎症反应,介导受体内化为 FFAR4/ β -arrestin2 信号复合物,抑制 Toll 样受体 4(TLR4)重组蛋白和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等诱导的促炎信号,发挥抗炎作用,有望成为呼吸系统慢性炎症性疾病的潜在治疗靶点。该文总结了 FFAR4 的结构功能、信号传导及其在哮喘和慢性阻塞性肺疾病(COPD)等疾病中的研究现状,旨在揭示 FFAR4 调控气道炎症的分子机制,为呼吸系统慢性炎症性疾病的治疗扩展新视野。

[关键词] 游离脂肪酸受体 4;炎症; β -抑制蛋白 2;哮喘;慢性阻塞性肺疾病

[中图分类号] R966

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2023)13-2051-05

Research progress of free fatty acid receptor 4 as a potential therapeutic target for respiratory system diseases*

HU Yunran,ZHOU Lin,YANG Hui,GE Weihong[△]

(Department of Pharmacy,Nanjing Gulou Hospital,China Pharmaceutical University/Nanjing Clinical Medical Center,Nanjing,Jiangsu 210008,China)

[Abstract] Free fatty acid receptor 4 (FFAR4), as a member of G protein-coupled receptor family, is combined with long-chain fatty acids to regulate a variety of pathophysiological processes such as glucose and lipid metabolism, hormone secretion and inflammation reaction, and is a hot target for the treatment of glucose and lipid metabolism disorders and immune-mediated diseases. In recent years, a number of domestic and foreign researches find that activated FFAR4 regulates a variety of downstream signal pathways to inhibit inflammation by recruiting β -arrestin2, mediate the receptor conversion to FFAR4/ β -arrestin2 signaling complex and inhibit the pro-inflammatory signal induced by TLR4 recombinant protein and TNF- α to play the role of anti-inflammation, which is expected to become a potential research target for the prevention and treatment of chronic inflammatory diseases of the respiratory system. This review summarizes the structure, function and signal transduction of FFAR4 and its research status quo in asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD), in order to reveal the molecular mechanism of FFAR4 regulating airway inflammation and expand a new field of vision for the treatment of chronic inflammatory diseases of respiratory system.

[Key words] free fatty acid receptor 4; inflammation; β -arrestin2; asthma; chronic obstructive pulmonary disease

游离脂肪酸受体(FFAR)4 又称 G 蛋白偶联受体(GPR)120,是一种在脂肪细胞、内皮细胞和巨噬细胞中高表达的长链脂肪酸受体。FFAR4 的激活通过调节脂肪生成、胰岛素敏感性和炎症来帮助维持代谢动态平衡。虽然之前关于 FFAR4 的大部分文献都集中在肥胖和糖尿病中的作用,但最近的研究表明,FFAR4 也可能在动脉粥样硬化和心血管疾病的发展

中发挥重要作用,并且 FFAR4 在脂肪组织和促炎巨噬细胞中高表达,其在成熟脂肪细胞和巨噬细胞中的高表达提示,FFAR4 可能在这些细胞类型中起重要作用。由于 FFAR4 在调节炎症和代谢动态平衡方面的重要性,已成为干预治疗炎症性疾病的一个有吸引力的靶点。鉴于目前呼吸道组织系统的 FFAR4 靶点应用研究尚不明确,本综述将总结近年来 FFAR4 在呼

* 基金项目:国家自然科学基金项目(82104316);南京鼓楼医院药学部科研专项基金项目(2021)。 作者简介:胡蕴然(1999-),在读硕士,主要从事抗炎免疫药理学研究。 [△] 通信作者,E-mail:glg6221230@163.com。

吸系统疾病中的研究新进展,并寻找基于 FFAR4 为靶点开发的特异性激动剂,将对呼吸系统炎症性疾病的防治及药物研发提供有效的研究思路,展望其在以上疾病中的应用前景。

1 FFAR 概况

脂肪酸含有长的无支链碳的羧酸,是构成所有生物体中脂肪和脂质的一部分。游离脂肪酸(FFA)是重要的能量来源,不仅提供人体必需的营养物质,而且通过 FFAR 发挥多种生理和病理功能。FFA 根据其脂肪尾长分为 3 类,短链脂肪酸的碳原子少于 6 个,中链脂肪酸的碳原子为 6~<12 个,长链脂肪酸为 12 个或更多^[1]。长链 FFA 在包括肥胖、2 型糖尿病和动脉粥样硬化在内的多种代谢性疾病的发病机制中均具有重要作用。

FFAR 为孤儿型 GPR,包括 GPR40(FFAR1)、GPR41(FFAR3)、GPR43(FFAR2)、GPR84 和 GPR120(FFAR4),短链脂肪酸是 GPR41、GPR43 的特异性激动剂,中链脂肪酸是 GPR84 的激动剂,长链脂肪酸可激活 GPR40、GPR120。FFAR4 在多种组织中广泛表达,参与许多重要的生理功能,维持能量和免疫平衡。巨噬细胞和脂肪细胞中的 FFAR4 信号能起到抗炎的作用,通过减轻外周组织慢性炎症反应改善胰岛素敏感性。另外,FFAR4 可促进肠内分泌细胞中肠促胰激素的释放,间接促进胰岛素释放并且增加饱腹感、提升胰岛素敏感性^[2]。因此,FFAR4 被认为是治疗代谢紊乱和免疫疾病(如肥胖、糖尿病、哮喘、结肠炎等)潜在的新药靶点^[1]。

2 FFAR4 介导的信号传导

FFAR4 一方面通过经典 G 蛋白途径参与糖脂代谢的调节^[1];另一方面通过非 G 蛋白依赖途径—— β -抑制蛋白(β -arrestin)进行信号传导^[3]。 β -arrestin 参与受体的脱敏和内化,促进独立于 G 蛋白的抗炎信号^[4]。

2.1 G 蛋白依赖性途径

与 GPR 相关的 G 蛋白是异源三聚体,由 3 个亚基组成,即 $G\alpha$ 、 $G\beta$ 和 $G\gamma$ 。 $G\alpha$ 蛋白分为 4 个主要亚组,即 G_s 、 $G_i/0$ 、 $G_q/11$ 和 $G_{12/13}$ 。当 GPR 被配体激活时 G 蛋白的 α 亚基与 β/γ 亚基分离,进一步激活细胞内信号蛋白或直接影响靶蛋白功能^[1]。FFAR4 在生理环境中与 $G_q/11$ 、 $G_i/0$ 连接在一起^[5],但与配体结合后只能通过 $G_q/11$ 发出信号。FFAR4 通过与 $G_q/11$ /磷酸酯酶 C(PLC)/肌醇磷酸信号传导级联偶联,介导甘油二酯 GPR120 激活蛋白激酶 C 促进胰岛素分泌,通过肌醇三磷酸导致内质网钙离子(Ca^{2+})释放^[6]或激活细胞外调节蛋白激酶(ERK1/2)信号,从而影响着脂肪生成、细胞分化凋亡、葡萄糖稳态等多种功能^[7-8]。

2.2 β -arrestin 途径

β -arrestin 在免疫细胞和组织中对特定的炎症刺

激具有不同的调节作用,作为炎症反应的关键调节因子对 FFAR 的信号传导具有至关重要的作用。 β -arrestin 是一类多功能蛋白,其家族成员包括 β -arrestin1、 β -arrestin2 等。 β -arrestin1 存在于细胞质及细胞核中,与肿瘤的发生及发展、微血管的生成等关系密切,而 β -arrestin2 仅存在于细胞质中,参与自身免疫、炎症反应、免疫调节等^[9]。 β -arrestin 主要有 2 个功能区,即 N 端功能区和 C 端功能区,N 端功能区可识别已被激活的 GPR,C 端功能区包含多个蛋白结合位点,可作为第 2 识别区,与 G 蛋白偶联,进而激活细胞内信号通路。GPR 与 β -arrestin 的结合通常包括两种相互作用,GPR 磷酸化是 β -arrestin 结合的关键决定因素,即磷酸化的受体尾部(羧基末端)与 β -arrestin N 端对接,以及受体核心(即受体跨膜束的细胞内侧)与 β -arrestin 凸面上的环相互作用^[10]。 β -arrestin 可从多个水平“阻止”最初 G 蛋白触发的信号,即当 GPR 被激活时募集 β -arrestin 转移至细胞膜上,阻碍 GPR 与 G 蛋白结合,将 GPR 从其同源的异三聚体中解偶联,从而使 G 蛋白介导的 GPR 信号反应性降低^[11]。 β -arrestin 也通过与网格蛋白和衔接蛋白 2(adapter protein, AP2)等结合诱导 GPR 的内吞作用,同时, β -arrestin 可促进泛素化,从而促进内化受体的降解,最终导致 GPR 脱敏^[12]。此外, β -arrestin 还可作为一种多功能支架,衔接蛋白启动下游信号传导,介导受体内化、激酶激活和多种信号通路的调节,如 Toll 样受体 4(TLR4)重组蛋白/核因子 κ B(NF- κ B)、丝裂原活化蛋白激酶/Wnt/转化生长因子- β 和活化蛋白激酶/哺乳动物雷帕霉素蛋白通路等^[13]。大量研究表明,FFAR4 在激活后能招募 β -arrestin2。 β -arrestin2 通过调节多种信号通路调节细胞侵袭、迁移、自噬、血管生成、抗炎等作用,这些信号通路在许多生理和病理过程中均具有至关重要的作用^[13]。FFAR4 在苏氨酸(Thr)347、Thr349、丝氨酸(Ser)350、Ser357、Ser360 处被 GRK6 磷酸化,5 个磷酸化位点和 3 个酸性残基——谷氨酸 341(Glu341)、天冬氨酸(Asp)348 和 Asp355 协同工作,构成带负电的 FFAR4 磷酸传感器,募集 β -arrestin2 发生相互作用,介导受体内化为 FFAR4/ β -arrestin2 信号复合物,抑制 TLR4 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等诱导的促炎信号,发挥抗炎作用^[14]。同时, β -arrestin 介导 FFAR4 信号传导的脱敏,负调节 FFAR4 与 G 蛋白的结合,阻止 G 蛋白途径的信号传导^[15]。

3 FFAR4 在慢性气道炎症性疾病中的作用

FFAR4 在被激活的过程中影响炎症介质的释放、气道平滑肌(ASM)的收缩,以及气道屏障的完整性,参与了慢性气道炎症性疾病的发生及发展。

3.1 哮喘

哮喘是一种慢性炎症性疾病,以气道炎症、气道高反应性、气道重塑为特征^[16]。过敏原入侵机体后激

活辅助性 T 淋巴细胞 2, 诱导 B 淋巴细胞分泌免疫球蛋白 E(IgE), 肥大细胞通过 IgE 表面高亲和力受体(FcεR1)与 IgE 结合而致敏^[17], 释放组胺、半胱氨酰白三烯(cys-LT)、前列腺素 D2 等多种介质引起支气管收缩、痉挛、黏膜水肿、气道高反应性等^[18], 并释放白细胞介素(IL)-4、IL-5、IL-13 等多种炎性细胞因子, 诱导嗜酸粒细胞成熟存活, 刺激黏液产生和 ASM 细胞增生, 进而引起气道重塑^[19]。在哮喘模型中 FFAR4 激动剂 TUG-1197、TUG-891 诱导 FFAR4 受体内化和磷酸化, 并募集 β-arrestin2, 发挥抗气道炎症的作用。在屋尘螨诱导的过敏性气道炎症模型中 TUG-891 诱导气管扩张^[20]。在离体模型中 TUG-891 通过激动 FFAR4, 增加 ASM 和人支气管上皮细胞(HBECs)的钙动员, 抑制乙酰胆碱诱导的人离体 ASM、HBECs 收缩; TUG-1197 以浓度依赖性方式作用, 缓解卡巴胆碱或 5-羟色胺预处理引起的小鼠离体气道收缩, 而 FFAR4 选择性拮抗剂——AH7614 显著降低了两种 TUG 的效应^[20]。此外多项研究表明, FFAR4 在肥大细胞过敏性炎症反应中也发挥着重要调节作用。α-亚麻酸、二十碳五烯酸(EPA)、二十二碳六烯酸(DHA)均可减少 RBL-2H3 细胞的组胺释放^[21], DHA 还可减少犬肥大细胞瘤细胞系 C2 释放组胺和前列腺素 E2 (PGE2)^[22]。在 C57BL/6 野生型骨髓来源的肥大细胞和人肥大细胞系 LAD2 中, n-3 多不饱和脂肪酸通过作用于 FFAR4 或 FFAR1, 抑制 FcεRI 异常穿梭于脂筏, 阻断酪氨酸蛋白激酶(Lyn)、脾酪氨酸激酶(Syk)、谷丙转氨酶(LAT)的信号传导, 抑制 FcεRI 介导的肥大细胞活化, 减少多种炎症介质释放[氨基己糖苷酶(β-hex)、cys-LT、TNF、趋化因子配体 2 (CCL2)等]^[23]。提示 FFAR4 可能作为哮喘治疗的有效靶点, 激活 FFAR4 可发挥改善气道炎症和降低气道高反应性的双重作用。

3.2 慢性阻塞性肺疾病(COPD)

作为一种持续性加剧的呼吸系统炎症, COPD 长久以来均给患者带来极大的痛苦。COPD 以气流受限不完全可逆为特征, 涉及多种炎症细胞(如巨噬细胞、中性粒细胞、淋巴细胞等)与炎性细胞因子(如 IL-8、IL-9、IL-13、TNF-α 等)复杂的相互作用。COPD 患者巨噬细胞活化增加, 对凋亡细胞的摄取(清除)减少, 诱导 CD8⁺ T 淋巴细胞和辅助性 T 淋巴细胞 1 趋化^[24], 并释放炎症介质——IL-1β、IL-6、TNF-α、IL-8、CCL-2、白三烯 B4(LTB4)和活性氧(ROS), 破坏气道上皮结构完整性, 造成气道上皮屏障功能减弱^[25]。在臭氧诱导小鼠气道炎症模型中 TUG-891 诱导气管扩张, 降低支气管-肺泡灌洗液(BAL)中单核细胞、中性粒细胞、TNF-α 和 LTB4 水平, 其可能通过作用于单核细胞、巨噬细胞和树突状细胞发挥抗炎作用; 在香烟烟雾诱导小鼠气道炎症模型中, FFAR4 激动剂——TUG-891 诱导气管扩张、降低 BAL 中单核细

胞、中性粒细胞水平^[20]。巨噬细胞是 COPD 发病过程中的重要调节细胞, 具有加强抗炎、促进炎症消散等作用, 而 FFAR4 在巨噬细胞中也表现出良好的抗炎作用。脂多糖(LPS)和外源性三磷酸腺苷(ATP)诱导的人巨噬细胞系 THP-1 和小鼠骨髓来源的巨噬细胞炎症模型中, DHA 通过激活 FFAR4 后募集 β-arrestin2 发出信号, 减少了炎症小体——NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NLRP3)、黑素瘤缺乏因子 2(AIM2)、NLR 家族凋亡抑制蛋白 5/核苷酸结合寡聚结构域(NAIP5/NLRC4)介导的 p65 NF-κB 核易位和 IL-1β 的产生^[26]。在 LPS 诱导的腹腔巨噬细胞和 RAW264.7 细胞系炎症模型中, DHA 促进 FFAR4-β-arrestin2 形成复合物^[27], 内化的复合物通过抑制 TLR4 信号诱导的蛋白激酶 B/c-Jun 氨基末端激酶(JNK)磷酸化和 p65 核易位, 以时间和剂量依赖性减少了 PGE2 合成、环氧酶-2(COX-2)蛋白表达和 IL-6 mRNA 表达^[28]。此外, 也有研究表明, 合成激动剂——GW9508 在 RAW264.7 细胞中抗炎作用完全依赖于 β-arrestin2, 但与 G 蛋白 α 亚单位 q/11 亚型(Gαq/11)无关, FFAR4/β-arrestin2 复合物内化后 β-arrestin2 与转化生长因子激活激酶 1(TAB1)结合, 抑制 TAB1 与转化生长因子-β 激活激酶 1(TAK1)的结合, 并抑制 TAK1 激活及其向下游 IκB 激酶 β/NF-κB 和 JNK/AP1 的信号传导, 减少炎症因子的分泌, 从而阻断 TLR 和 TNF-α 的促炎信号^[29]。激动剂——TUG-891 也可浓度依赖性地抑制 LPS 诱导的 RAW264.7 细胞 TNF-α 的分泌^[30], 通过激活 FFAR4/β-arrestin-2 消除 PMA 诱导的 RAW264.7 细胞 NADPH 氧化酶/蛋白激酶 C(NOX/PKC)介导的 COX-2 和 ROS 生成。因此, FFAR4 有潜力作为负向调节 COPD 的作用靶点, 可能具有改善炎症的效果。

4 FFAR4 激动剂研究进展

2005 年, HIRASAWA 等^[31]首次发现 FFAR4 在小鼠肺部高表达, 将 FFAR4 脱孤成为长链脂肪酸的第二种受体, 且找到其内源性配体, 包括 ω-3 脂肪酸、α-亚麻酸、DHA 和 EPA。随后, 除内源性激动剂外, 一些 FFAR4 的小分子激动剂也被发现, 如 TUG-891、NCG21、GW9508、4-甲氧基-N-(2,4,6-三甲基苯)苯磺酰胺(GSK137647A)等。其中 TUG-891 是 SHIMPUKADE 等^[32]2012 年通过筛选确定的一种具有高选择性且有效的 FFAR4 激动剂, 能诱导人和小鼠巨噬细胞 FFAR4 激活, 引起[Ca²⁺]_i 反应、β-arrestin1 和 β-arrestin2 的募集、ERK 的磷酸化、受体的内化等; TUG-891 还促进了 3T3-L1 脂肪细胞的葡萄糖摄取, 并抑制了 RAW264.7 巨噬细胞的促炎症介质的释放。虽然 TUG-891、GW9508 同为 FFAR1 和 FFAR4 的双重激动剂, 但其对 FFAR4 的选择性和特异性更强。在小鼠肺泡巨噬细胞中用 TUG-891 研究

FFA4的吞噬功能。TUG-891通过GQ蛋白-PLC-钙释放途径抑制肺泡巨噬细胞的运动和吞噬功能^[33]。GW9508也证实了FFAR4在环磷酸胺诱导的间质性膀胱炎的炎症反应中的调节作用,其可通过抑制NF- κ B细胞质向细胞核转位抑制环磷酸胺诱导的尿路上皮细胞炎症反应^[34]。随着对FFAR4的小分子激动剂的探索,有研究还发现了FFAR4的另外几种潜在激动剂,如可充当部分选择剂的植物来源化合物Gri-folic在表达FFA4的细胞中激活ERK并增加细胞内Ca²⁺水平,但在FFA1细胞中不激活,还有选择性FFAR4激动剂——NCG21和GSK137647A等^[35]。2021年有文献报道了一种新的有效的以苯丙酸为基础的FFAR4激动剂——LXT34,其具有良好的溶解性,聚集了FFAR4介导的多种药理作用,有效改善了小鼠的慢性炎症和胰岛素抵抗,有可能成为治疗炎症性疾病和代谢性疾病的候选药物^[36]。但目前还没有FFAR4激动剂达到临床研究阶段。因此,仍需深入研发选择性高且不良反应低的受体激动剂,以期用于疾病的临床治疗。

5 展 望

肺部暴露在空气环境中不同来源的毒物下,可能会导致致急、慢性肺部甚至全身炎症。近年来许多研究均表明,FFAR4主要通过独立于G蛋白的途径募集 β -arrestin2,阻断TLR、TNF- α 、Fc ϵ RI等介导的促炎信号通路,进而减少炎症介质——IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的产生,并且对呼吸道上皮细胞及组织也具有调节作用,从而缓解慢性气道炎症。因此,有望成为呼吸系统慢性炎症性疾病的有效治疗靶点。然而目前尚无FFAR4激动剂成功获批用于疾病治疗。相信随着技术进步和研究深入,有望进一步阐明FFAR4介导的生理病理机制,并开发安全有效的FFAR4靶向药物应用于呼吸系统炎症性疾病的治疗。

参考文献

- [1] KIMURA I, ICHIMURA A, OhUE-KITANO R, et al. Free fatty acid receptors in health and disease[J]. *Physiol Rev*, 2020, 100(1): 171-210.
- [2] 黄琪. 长链脂肪酸受体激动剂筛选及其抗糖尿病药理机制研究[D]. 上海: 中国科学院大学(中国科学院上海药物研究所), 2017.
- [3] KASONGA A E, KRUGER M C, COETZEE M. Free fatty acid receptor 4-beta-arrestin 2 pathway mediates the effects of different classes of unsaturated fatty acids in osteoclasts and osteoblasts[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2019, 1864(3): 281-289.
- [4] XU Z, SHAO Z. Dynamic mechanism of GPCR-mediated β -arrestin: a potential therapeutic agent discovery of biased drug[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 283.
- [5] GRUNDMANN M, BENDER E, SCHAMBERGER J, et al. Pharmacology of free fatty acid receptors and their allosteric modulators[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(4): 1763.
- [6] WANG Y, XIE T, ZHANG D, et al. GPR120 protects lipotoxicity-induced pancreatic beta-cell dysfunction through regulation of PDX1 expression and inhibition of islet inflammation[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2019, 133(1): 101-116.
- [7] 郑子晴, 牛博, 鲁丁强, 等. 中长链游离脂肪酸及其受体FFAR1和FFAR4对健康的作用研究进展[J]. *食品科学*, 2022; 43(19): 249-261.
- [8] 申青怡, 杨晓静. G蛋白偶联受体120在动物脂代谢及免疫调节中作用的研究进展[J]. *畜牧与兽医*, 2021, 53(2): 132-136.
- [9] WESS J. The two β -arrestins regulate distinct metabolic processes: studies with novel mutant mouse models[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(1): 495.
- [10] MIN K, YOON H J, PARK J Y, et al. Crystal structure of beta-Arrestin 2 in complex with CXCR7 phosphopeptide[J]. *Structure*, 2020, 28(9): 1014-1023.
- [11] WEIS W I, KOBILKA B K. The molecular basis of G protein-coupled receptor activation[J]. *Annu Rev Biochem*, 2018, 87: 897-919.
- [12] RAJAGOPAL S, SHENOY S K. GPCR desensitization: Acute and prolonged phases[J]. *Cell Signal*, 2018, 41: 9-16.
- [13] MA T L, ZHOU Y, ZHANG C Y, et al. The role and mechanism of beta-arrestin2 in signal transduction[J]. *Life Sci*, 2021, 275: 119364.
- [14] LI X, YU Y, FUNK C D. Cyclooxygenase-2 induction in macrophages is modulated by docosahexaenoic acid via interactions with free fatty acid receptor 4 (FFA4)[J]. *FASEB J*, 2013, 27(12): 4987-4997.
- [15] ASHER W B, TERRY D S, GREGORIO G, et al. GPCR-mediated beta-arrestin activation deconvoluted with single-molecule precision[J]. *Cell*, 2022, 185(10): 1661-1675.
- [16] HASHMI M F, TARIQ M, CATALETTO M E. Asthma[M]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.
- [17] ARTHUR G K, CRUSE G. Regulation of trafficking and signaling of the high affinity Ige receptor by Fc ϵ RI β and the potential impact of

- FcεRIβ splicing in allergic inflammation[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(2): 788.
- [18] ELIEH ALI KOMI D, BJERMER L. Mast cell-mediated orchestration of the immune responses in human allergic asthma; current insights [J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2019, 56(2): 234-247.
- [19] GUIDA G, RICCIO A M. Immune induction of airway remodeling [J]. *Semin Immunol*, 2019, 46: 101346.
- [20] PRIHANDOKO R, KAUR D, WIEGMAN C H, et al. Pathophysiological regulation of lung function by the free fatty acid receptor FFA4 [J]. *Sci Transl Med*, 2020, 12(557): 9009.
- [21] ZHANG X, MACIELAG M J. GPR120 agonists for the treatment of diabetes; a patent review (2014 present) [J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2020, 30(10): 729-742.
- [22] URANGA J A, MARTINEZ V, ABALO R. Mast cell regulation and irritable bowel syndrome: effects of food components with potential nutraceutical use [J]. *Molecules*, 2020, 25(18): 4314.
- [23] GUECK T, SEIDEL A, BAUMANN D, et al. Alterations of mast cell mediator production and release by gamma-linolenic and docosahexaenoic acid [J]. *Vet Dermatol*, 2004, 15(5): 309-314.
- [24] HENROT P, PREVEL R, BERGER P, et al. Chemokines in COPD: from implication to therapeutic use [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(11): 2785.
- [25] FINICELLI M, DIGILIO F A, GALDERISI U, et al. The emerging role of macrophages in chronic obstructive pulmonary disease; the potential impact of oxidative stress and extracellular vesicle on macrophage polarization and function [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(3): 464.
- [26] WILLIAMS-BEY Y, BOULARAN C, VURAL A, et al. Omega-3 free fatty acids suppress macrophage inflammasome activation by inhibiting NF-kappaB activation and enhancing autophagy [J]. *PLoS One*, 2014, 9(6): e97957.
- [27] ALBRACHT-SCHULTE K, KALUPAHANA N S, RAMALINGAM L, et al. Omega-3 fatty acids in obesity and metabolic syndrome: a mechanistic update [J]. *J Nutr Biochem*, 2018, 58: 1-16.
- [28] YANG C C, HAI AO L D, SHIH Y F, et al. Sphingosine 1-Phosphate-Upregulated COX-2/PGE2 system contributes to human cardiac fibroblast apoptosis; involvement of MMP-9-dependent transactivation of EGFR cascade [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 7664290.
- [29] 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(5): 687-698.
- [30] HIDALGO M A, CARRETTA M D, BURGOS R A. Long chain fatty acids as modulators of immune cells function; contribution of FFA1 and FFA4 receptors [J]. *Front Physiol*, 2021, 12: 668330.
- [31] 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.
- [32] SHIMPUKADE B, HUDSON B D, HOVGAARD C K, et al. Discovery of a potent and selective GPR120 agonist [J]. *J Med Chem*, 2012, 55(9): 4511-4515.
- [33] SU X L, LIU Y G, SHI M, et al. The GPR120 agonist TUG-891 inhibits the motility and phagocytosis of mouse alveolar macrophages [J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 1706168.
- [34] CHEN Y L, LIN Y P, SUN C K, et al. Extracorporeal shockwave against inflammation mediated by GPR120 receptor in cyclophosphamide-induced rat cystitis model [J]. *Mol Med*, 2018, 24(1): 60.
- [35] 邹紫雯. GPR120 调控奶牛乳腺上皮细胞发育及乳脂合成的分子机制研究 [D]. 大庆: 黑龙江八一农垦大学, 2021.
- [36] YANG L, LEI X T, HUANG Q, et al. A novel GPR120-selective agonist promotes insulin secretion and improves chronic inflammation [J]. *Life Sci*, 2021, 269: 119029.

(收稿日期: 2022-10-10 修回日期: 2023-01-25)

(编辑: 刘绍兴)