

5-脂氧合酶与肝脏疾病

谢正元, 文艺, 张吉翔

谢正元, 文艺, 张吉翔, 江西医学院第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室 江西省南昌市 330006
国家自然科学基金资助项目, No. 30160032
项目负责人: 张吉翔, 330006, 江西省南昌市, 江西医学院第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. jixiangz@163.net
电话: 0791-6292706 传真: 0791-6262262
收稿日期: 2004-05-14 接受日期: 2004-06-24

摘要

5-脂氧合酶(5-lipoxygenase, 5-LO)催化花生四烯酸生成5-羟基廿碳四烯酸(5-HETE)、白三烯(LTs)等类花生酸类物质, 后者在免疫性疾病、炎症性疾病、心脑血管疾病、肿瘤的发生发展过程中起重要作用. 近年研究发现5-LO途径衍生物在肝脏疾病发生发展中的重要作用及运用5-LO抑制剂治疗肝脏疾病具有深远意义.

谢正元, 文艺, 张吉翔. 5-脂氧合酶与肝脏疾病. 世界华人消化杂志 2004; 12(8):1905-1908

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/1905.asp>

0 引言

5-脂氧合酶(5-LO)催化花生四烯酸(AA)转化生成5-氢过氧化廿碳四烯酸(5-HPETE), 后者被氧化成白三烯A₄(LTA₄), LTA₄再在其他酶类催化下生成LTB₄、LTC₄、LTD₄和LTE₄, 白三烯类代谢物在过敏性疾病、炎症性疾病、心脑血管疾病和部分肿瘤的发生发展中起重要作用^[1-12], 而其在肝脏疾病中的作用近年获得重视. 5-LO是白三烯类代谢物生成的关键酶, 研究已发现5-LO途径在某些肝脏疾病的病理生理进程中也起重要作用, 而5-LO抑制剂对控制肝脏疾病有重要临床价值^[13-15].

1 5-LO的基因结构和活性调节

1.1 人类5-LO基因结构特点 人类5-LO基因定位于第10号染色体P11.2亚带, 长度超过82 kb, 包括14个外显子和13个内含子. 外显子跨度在82-613 bp之间, 而内含子跨度接近200 bp, 长度超过26 kb. 主要转录起始点位于起始密码ATG上游65 bp处. 5-LO的启动子区域不含TATA和CCAAT序列, 但具有一含多个GC盒的富含(G+C)区. 其启动子具有多个与转录因子(NK-κB, AP-1, c-myc, Egr-1, Sp-3, AP-2等)结合的共同结合位点. 其中转录因子Egr-1和Sp-1为转录进行所必需^[16-18]. 人类5-LO基因5'末端与看家基因启动子序列有相同的特征, 涉及5-LO基因表达的调节.

1.2 5-LO的活性调节 5-LO的活性受离子、脂质过氧

化物、5-脂氧合酶激活蛋白(FLAP)等调节^[19]. 主要因素有(1)Ca²⁺: Ca²⁺是5-LO的激活剂. 在浓度0.2-10 μmol/L时, Ca²⁺与5-LO进行可逆性结合, 结合位点不同于5-LO的活性中心. 每分子5-LO最多可结合2分子Ca²⁺, 结合后5-LO的疏水性及活性得到增加. 但应激状态下细胞诱导的5-LO活性可不依赖Ca²⁺^[20-23]. (2)ATP: ATP在浓度0.1-2 mmol/L时对5-LO有激活作用^[24]. 一般认为ATP的激活作用依赖于Ca²⁺的存在. (3)磷脂酰胆碱(PC): 磷脂酰胆碱能稳定5-LO的活性, 且磷脂酰胆碱小泡能作为其活性的刺激因子^[25]. Ca²⁺浓度 < 1 μmol/L时, 磷脂酰胆碱脂质体可直接刺激AA生成5-HPETE和LTA₄. Ca²⁺浓度升高则能促使5-LO与磷脂酰胆碱脂质体结合而起作用. (4)脂质过氧化物: 5-LO的活性中心含Fe²⁺, 脂质过氧化物能氧化Fe²⁺成Fe³⁺, 从而激活5-LO的活性. (5)5-脂氧合酶激活蛋白(FLAP): FLAP是含161个氨基酸的膜结合蛋白, 能与细胞膜磷脂中释放出来的AA特异性结合, 将后者传递给5-LO, 并激活5-LO. FLAP是激活5-LO生成白三烯所必需的^[26-29]. (6)磷酸化作用: AA及其他刺激因子可激活P38MAPK, P38MAPK又激活MAPKAP激酶2, 而5-LO有一位点与MAPKAP激酶的2号位点相似, MAPKAP可使5-LO磷酸化, 并增强5-LO的活性^[30-35]. (7)谷胱甘肽过氧化物酶: 谷胱甘肽过氧化物酶能抗氧化, 减少脂质过氧化物的生成, 从而抑制5-LO的活性. (8)一氧化氮(NO): NO能与5-LO的活性中心的Fe²⁺牢固结合, 形成Fe²⁺-NO复合物, 减少Fe²⁺氧化成Fe³⁺, 从而使5-LO的活性降低.

2 5-LO代谢途径

具有5-LO活性的细胞主要有单核巨噬细胞(包括枯否细胞)、中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞和肥大细胞. 以往认为5-LO存在于细胞质中, 现发现5-LO在细胞内的位置因细胞的类型而不同, 存在于细胞质或细胞核内. 细胞受刺激后5-LO转移至核膜而发挥作用^[36-40]. FLAP是5-LO活化和白三烯合成所必需的^[41], 他参与向5-LO传递底物, 并激活5-LO. 5-LO催化AA氧化生成不稳定的中间产物5-HPETE, 5-HPETE再经LTA₄合成酶催化生成LTA₄. LTA₄由二条途径受不同的酶催化. 一是受特异的环氧化物水解酶催化生成LTB₄, 他能改变血管通透性、对中性粒细胞有很强的趋化效应及调节白细胞和淋巴细胞功能; 另一条受特异的谷胱甘肽硫转移酶催化生成LTC₄, 再经谷胱甘肽转氨酶和二

肽酶催化形成 LTD₄ 和 LTE₄, 他们刺激平滑肌收缩和改变血管通透性, 参与免疫过敏反应^[42-45].

3 5-LO 与肝脏疾病

肝脏是重要的免疫代谢器官, 含有大量实质、非实质细胞和丰富的酶类, 对 LTs 有高度的亲合力, 从而表现为 LTs 的靶器官. 各种肝损伤因子可影响 5-LO 活性, 使肝脏 LTs 浓度升高, 影响肝脏的正常生理功能.

3.1 5-LO 与肝硬化 多项研究发现肝纤维化(肝硬化)的组织匀浆中存在 5-LO mRNA 的高表达, 半胱氨酰白三烯(cLT)的生成增加, 中性粒细胞、巨噬细胞、枯否细胞浸润增多, 并促进胶原生成. 而枯否细胞代表了体内最大数量的定居巨噬细胞, 被认为是肝脏中主要的炎症效应细胞, 能引起炎症串联反应导致组织重构和纤维化. 基于此, 枯否细胞的数量和巨噬细胞释放的大量炎症递质增多可作为肝脏炎症和纤维化早期的判断标志. 事实上枯否细胞是惟一具有 5-LO 途径形成 LTs 整套酶装置的肝窦状隙细胞^[46], 也被认为拥有产生包括 LTB₄ 和 cLT 等肝内 AA 代谢物最多的细胞. 因此, 5-LO 产物可能对枯否细胞的存活和肝脏炎症、纤维化起重要作用. Titos *et al*^[47]分别用 Northern 印迹法和酶免疫测定 CCl₄ 诱导的肝硬化鼠肝组织匀浆发现 5-LO mRNA 和 cLT 增加, 而分离提纯的肝细胞中, 5-LO mRNA 表达仅限于枯否细胞, 肝细胞表现出较高的由 LTA₄ 转化产生 cLTs 的能力. LTD₄ 和肝细胞周围递质能增加细胞内 Ca²⁺ 浓度, 而在体外则表现为 LTD₄ 能明显增加门脉压力, 充分说明了 5-LO 衍生的类花生酸类物质 cLTs 在肝硬化血管紧张度的异常中起的作用^[48]. 同样 Graupera *et al*^[49]发现肝硬化鼠肝增加了 cLT 的量和 5-LO mRNA 的表达, 肝脏对 5-LO 有高反应性, LTD₄ 能使门脉灌注压升高. Titos *et al*^[46]设计的肝纤维化实验模型中, 一方面 CCl₄ 诱导枯否细胞产生大量 LTB₄ 和 cLT, 另一方面 5-LO 衍生物也是枯否细胞存活所必需的. 5-LO 衍生物可能以旁分泌和自分泌的方式调节附近星状细胞的收缩和巨噬细胞的生长^[50]. 但晚期肝硬化时白细胞功能受损, 宿主的防御功能失调, 其中性粒细胞虽然也增加了 5-LO mRNA 的表达, 但中性粒细胞对 LTB₄ 刺激反应引起的黏附、迁移明显减少, 体外 cLT 也明显减少.

如上所述, 肝硬化肝 5-LO mRNA 表达增加, 其衍生物 LT 与肝硬化的门脉高压形成有关, 可能加剧肝硬化. 而应用 5-LO 抑制剂具有降低门脉压、抗增生、抗纤维化作用. 因此 5-LO 抑制剂的实验研究也较多. 选择性 5-LO 抑制剂 AA861 能明显降低门灌注压, 而选择性 Cys-LT₁ 受体拮抗剂 MK-571 和 cLT₁ 和 cLT₂ 受体双重拮抗剂 BAYu9773 无明显效果^[49]. 而 Titos *et al*^[51]发现选择性 5-LO 抑制剂 AA861 和 FLAP 抑制剂 BAY-x-1005 明显减少了枯否细胞的数量. 二者均有抗增生作用, 且这种抗增生效应存在剂量和时间依赖关系. 其抗增生特性通过核浓缩、DNA 碎裂和 DNA 含量、细胞

周期频数分布改变而实现. 这与细胞凋亡过程相一致. 另外, 5-LO 特异性抑制剂能减少 I 型胶原 mRNA 的转录量, 其基因转录抑制定位于靠近启动子的核因子 -1 (NF-1) 结合区域, 而且有一 AP-2 结合区域紧靠着他, 邻近 NF-1 位点的 AP-2 结合增多可能是依赖 NF-1 基因表达抑制的转录调节原因. 这些研究为 5-LO 抑制剂的临床应用提供了新的依据.

3.2 5-LO 与内毒素肝损伤 肝脏在 5-LO 衍生物 LT 的代谢和清除中起重要作用. 而 cLT 与肝细胞毒性有密切关系, LTs 能活化中性粒细胞和巨噬细胞, 导致肝细胞变性坏死、介导自由基的产生和膜脂质过氧化, 并收缩血管, 使肝脏缺血缺氧. 内毒素引起的肝细胞损伤有多个因素, LT 便是其中之一, 而离子通道活性也与细胞毒性相关, 预示 LT 与离子通道活性之间有着某些联系. 有研究发现, 经 LPS 处理后的鼠肝细胞 CF 导电性从 232 ± 42 增至 1236 ± 134 pS/pF. 而这种导电性的电压依赖和抑制特性与加强激活的 CF 导电特性相似, 但他是由一种抑制性 G 蛋白所控制. 而细胞内 1.5 μmol/L LTD₄ 能使细胞内 Ca²⁺ 从 143 ± 65 升至 388 ± 114 nM, 使导电性从 642 ± 159 增至 1669 ± 224 pS/pF. 然而在正常鼠肝细胞中 LTD₄ 既不升高 Ca²⁺ 浓度也不增加导电性. 应用 LO 抑制剂、特异性 LTD₄ 受体拮抗剂 MK-571 和 FLAP 抑制剂 MK-866 都显著抑制导电性, 提示肝细胞内 LT 的累积能调节离子通道活性, 并可能引起肝损伤. Alric *et al*^[52]发现 CCl₄ 诱导的肝脂肪坏死组织单核细胞和巨噬细胞明显增多, 再经佛波酯 TPA(蛋白激酶活化剂)和 Ca²⁺ 载体 A23187 处理后发现只在枯否细胞中含较多的 A23187. 而 TPA+A23187 或调理性素酵母多糖能诱导活性氧中间体(ROI)产物增多, 枯否细胞产生更多血栓烷 B₂(TXB₂)和白三烯, 更少的前列腺素 E₂(PGE₂), 使细胞保护和细胞毒物质失衡.

肝损伤时肝细胞主要通过凋亡或坏死而死亡. 实验表明^[53]LTB₄、LTC₄ 能减少正常肝细胞数而增加坏死细胞数. AA 的 5-LO 代谢途径是肝细胞存活和凋亡的重要调节因素. LO 途径产物尤其是 LTs 可能减少凋亡和增加肝细胞坏死, 而 5-LO 抑制剂能诱导肝细胞的凋亡.

3.3 5-LO 与肝移植 肝移植术后常出现缺血再灌注损伤, 其特征是缺血组织在再灌注期出现中性粒细胞的聚集, 而 AA 经 5-LO 途径生成物 LTB₄ 是已知最强的趋化性递质之一. 早在 1992 年 Hughes *et al* 观察鼠肝在缺血再灌注的最初 6 h LTB₄ 无明显升高, 但 15-24 h 后 LTB₄ 浓度增加 50 倍, 而在 24 h 时组织中性粒细胞聚集达到 700 ± 49 个每 50 高倍视野(HPF). 肝移植后另一重要问题为免疫排斥反应, 这是否也与 5-LO 衍生物有关呢? 1993 年 Lyobe *et al* 发现同种肝移植鼠应用 5-LO 抑制剂 AA861 处理组平均存活时间明显延长, 组织学显示排斥程度更轻, LTB₄ 水平更低, 而 PGE₂ 水平更高, 提示 5-LO 抑制剂能通过抑制 5-LO 产物的产生和增加 PGE₂ 的生成来起免疫抑制效应, 从而减少排

斥反应^[54].

3.4 5-LO 与肝炎 5-LO 途径代谢产物 LT 与炎症性疾病关系密切. 如蛙毒素 3 也能诱生 cLT 产物而以 N-乙酰 LTE₄ 浓度最高, 从而介导肝脏炎症性损害, 而应用 5-LO 抑制剂 AA861 和 LO、环氧合酶(COX)双重抑制剂 BW755c 均能减轻肝脏炎症性损害. 保肝药水飞蓟素即被认为有抑制 5-LO 途径的作用^[55].

3.5 5-LO 与肝血吸虫病 肝脏血吸虫病常因血吸虫卵沉积于肝脏作为抗原引起抗原抗体免疫反应形成肉芽肿性炎症. 1998 年 Secor *et al* 的实验中鼠感染曼氏血吸虫后, 虫卵沉积于肝脏形成肉芽肿, 其中缺乏 5-LO 组肉芽肿最小, 并表现出对虫卵抗原更少的抗体介导、细胞介导和迟发高敏性免疫反应, 提示 5-LO 在宿主与曼氏血吸虫之间的免疫反应中起一定作用.

3.6 5-LO 与胆道阻塞性疾病 阻塞性黄疸是外科常遇到的问题, 他可能导致肝细胞和枯否细胞的功能失调. AA 经 5-LO 途径代谢产物 LTB₄ 主要由胆道排泄, 胆道阻塞则 LTB₄ 将淤积于肝脏. 有研究表明 cLTs 尤其是 LTC₄ 能刺激胆汁分泌, 反过来胆盐又能刺激 LT 的合成, 形成正反馈效应. 而这种效应能被 CLT 拮抗剂所阻断. Daglar *et al*^[56] 发现 5-LO 抑制剂 AA861 能增强阻塞性黄疸鼠肝中枯否细胞的清除能力并阻止肝损害, 明显降低血清 ALT 水平和组织病理学评分. 这对阻塞性黄疸患者的治疗有启示意义.

总之, 在肝脏多种疾病中 5-LO 的表达及活性升高, 使 LT 类代谢产物合成增加, 而 LT 类产物在肝病的发生发展中有重要作用. 5-LO 途径的有关抑制剂抗增生、抗纤维化、免疫抑制和减轻肝损伤的作用, 其用于肝脏疾病的治疗前景将非常广阔.

4 ■ 参考文献

- Zaitzu M, Hamasaki Y, Matsuo M, Ichimaru T, Fujita I, Ishii E. Leukotriene synthesis is increased by transcriptional up-regulation of 5-lipoxygenase, leukotriene A4 hydrolase, and leukotriene C4 synthase in asthmatic children. *J Asthma* 2003; 40:147-154
- Capra V. Molecular and functional aspects of human cysteinyl leukotriene receptors. *Pharmacol Res* 2004;50:1-11
- Wang XI, Dyson MT, Jo Y, Eubank DW, Stocco DM. Involvement of 5-lipoxygenase metabolites of arachidonic acid in cyclic AMP-stimulated steroidogenesis and steroidogenic acute regulatory protein gene expression. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003;85:159-166
- Rubinsztajn R, Wronska J, Chazan R. Urinary leukotriene E4 concentration in patients with bronchial asthma and intolerance of non-steroids anti-inflammatory drugs before and after oral aspirin challenge. *Pol Arch Med Wewn* 2003;110:849-854
- Wu X, Dev A, Leong AB. Zileuton, a 5-lipoxygenase inhibitor, increases production of thromboxane A2 and platelet aggregation in patients with asthma. *Am J Hematol* 2003;74:23-25
- Mehrabian M, Allayee H. 5-lipoxygenase and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2003;14:447-457
- Huang L, Zhao A, Wong F, Ayala JM, Struthers M, Ujjainwalla F, Wright SD, Springer MS, Evans J, Cui J. Leukotriene B4 strongly increases monocyte chemoattractant protein-1 in human monocytes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;22 [Epub ahead of print]
- Kitagawa K, Matsumoto M, Hori M. Cerebral ischemia in 5-lipoxygenase knockout mice. *Brain Res* 2004;1004:198-202
- Uz T, Dimitrijevic N, Tueting P, Manev H. 5-lipoxygenase (5LOX)-deficient mice express reduced anxiety-like behavior. *Restor Neurol Neurosci* 2002;20:15-20
- Chen X, Wang S, Wu N, Yang CS. Leukotriene A4 hydrolase as a target for cancer prevention and therapy. *Curr Cancer Drug Targets* 2004;4:267-283
- Ghosh J. Inhibition of arachidonate 5-lipoxygenase triggers prostate cancer cell death through rapid activation of c-Jun N-terminal kinase. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;307:342-349
- Fischer L, Steinhilber D, Werz O. Molecular pharmacological profile of the nonredox-type 5-lipoxygenase inhibitor CJ-13, 610. *Br J Pharmacol* 2004;142:861-868
- Lu P, Schrag ML, Slaughter DE, Raab CE, Shou M, Rodrigues AD. Mechanism-based inhibition of human liver microsomal cytochrome P450 1A2 by zileuton, a 5-lipoxygenase inhibitor. *Drug Metab Dispos* 2003;31:1352-1360
- Beierschmitt WP, McNeish JD, Griffiths RJ, Nagahisa A, Nakane M, Amacher DE. Induction of hepatic microsomal drug-metabolizing enzymes by inhibitors of 5-lipoxygenase (5-LO): studies in rats and 5-LO knockout mice. *Toxicol Sci* 2001;63:15-21
- Hirano T, Kawasaki N, Miyataka H, Nishiki M, Satoh T. Antioxidative and 5-lipoxygenase inhibiting activities of novel bis(4-hydroxy-2,3,5-trimethylphenoxy)alkyl derivatives. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 2001;49:225-229
- Uhl J, Klan N, Rose M, Entian KD, Werz O, Steinhilber D. The 5-lipoxygenase promoter is regulated by DNA methylation. *J Biol Chem* 2002;277:4374-4379
- Silverman ES, Le L, Baron RM, Hallock A, Hjoberg J, Shikanai T, Storm van's Gravesande K, Auron PE, Lu W. Cloning and functional analysis of the mouse 5-lipoxygenase promoter. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002;26:475-483
- Klan N, Seuter S, Schnur N, Jung M, Steinhilber D. Trichostatin A and structurally related histone deacetylase inhibitors induce 5-lipoxygenase promoter activity. *Biol Chem* 2003;384:777-785
- Radmark O. Arachidonate 5-lipoxygenase. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2002;68-69:211-234
- Bindu PH, Sastry GM, Sastry GN. Characterization of calcium and magnesium binding domains of human 5-lipoxygenase. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;320:461-467
- Burkert E, Radmark O, Steinhilber D, Werz O. Monocyte-derived soluble protein confers 5-lipoxygenase activity Ca²⁺-dependent. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;295:985-991
- Hammarberg T, Radmark O. 5-lipoxygenase binds calcium. *Biochemistry* 1999;38:4441-4447
- Werz O, Burkert E, Samuelsson B, Radmark O, Steinhilber D. Activation of 5-lipoxygenase by cell stress is calcium independent in human polymorphonuclear leukocytes. *Blood* 2002; 99:1044-1052
- Zhang YY, Hammarberg T, Radmark O, Samuelsson B, Ng CF, Funk CD, Loscalzo J. Analysis of a nucleotide-binding site of 5-lipoxygenase by affinity labelling: binding characteristics and amino acid sequences. *Biochem J* 2000;351(Pt 3): 697-707
- Cho W. Structure, function, and regulation of group V phospholipase A(2). *Biochim Biophys Acta* 2000;1488:48-58
- Peters-Golden M, Brock TG. 5-lipoxygenase and FLAP. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2003;69:99-109
- Valdivielso JM, Montero A, Badr KF, Munger KA. Inhibition of 5-lipoxygenase activating protein decreases proteinuria in diabetic rats. *J Nephrol* 2003;16:85-94
- Wu X, Biswal SS, Kehrer JP. Roles of 5-lipoxygenase activating protein in cell proliferation and apoptosis. *Cell Biol Toxicol* 2003;19:135-143
- Montero A, Uda S, Kelavkar U, Yoshimura A, Badr KF, Munger KA. Increased 5-lipoxygenase activating protein in immune-mediated experimental nephritis. *J Nephrol* 2003;16:682-690
- Flamand N, Surette ME, Picard S, Bourgoin S, Borgeat P. Cyclic AMP-mediated inhibition of 5-lipoxygenase translocation and leukotriene biosynthesis in human neutrophils. *Mol Pharmacol* 2002;62:250-256

- 31 Werz O, Szellas D, Steinhilber D, Radmark O. Arachidonic acid promotes phosphorylation of 5-lipoxygenase at Ser-271 by MAPK-activated protein kinase 2 (MK2). *J Biol Chem* 2002; 277:14793-14800
- 32 Werz O, Burkert E, Fischer L, Szellas D, Dishart D, Samuelsson B, Radmark O, Steinhilber D. Extracellular signal-regulated kinases phosphorylate 5-lipoxygenase and stimulate 5-lipoxygenase product formation in leukocytes. *FASEB J* 2002; 16:1441-1443
- 33 Hemak J, Gale D, Brock TG. Structural characterization of the catalytic domain of the human 5-lipoxygenase enzyme. *J Mol Model (Online)* 2002;8:102-112
- 34 Werz O, Burkert E, Fischer L, Szellas D, Dishart D, Samuelsson B, Radmark O, Steinhilber D. 5-Lipoxygenase activation by MAPKAPK-2 and ERKs. *Adv Exp Med Biol* 2003;525:129-132
- 35 Albert D, Buerkert E, Steinhilber D, Werz O. Induction of 5-lipoxygenase activation in polymorphonuclear leukocytes by 1-oleoyl-2-acetyl-glycerol. *Biochim Biophys Acta* 2003;1631: 85-93
- 36 Luo M, Jones SM, Peters-Golden M, Brock TG. Nuclear localization of 5-lipoxygenase as a determinant of leukotriene B₄ synthetic capacity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:12165-12170
- 37 Brock TG, Healy AM. Nuclear import of arachidonate 5-lipoxygenase. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2000;48:481-486
- 38 Burkert E, Radmark O, Samuelsson B, Steinhilber D, Werz O. Hypertonicity suppresses ionophore-induced product formation and translocation of 5-lipoxygenase in human leukocytes. *J Leukoc Biol* 2002;71:477-486
- 39 Eom YW, Cho SH, Hwang JS, Yoon SB, Na DS, Kang JJ, Kang SS, Song WK, Kim JH. Rac and p38 kinase mediate 5-lipoxygenase translocation and cell death. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 284:126-132
- 40 Chen XS, Funk CD. The N-terminal "beta-barrel" domain of 5-lipoxygenase is essential for nuclear membrane translocation. *J Biol Chem* 2001;276:811-818
- 41 Reddy KV, Serio KJ, Hodulik CR, Bigby TD. 5-lipoxygenase-activating protein gene expression. Key role of CCAAT/enhancer-binding proteins (C/EBP) in constitutive and tumor necrosis factor (TNF) alpha-induced expression in THP-1 cells. *J Biol Chem* 2003;278:13810-13818
- 42 Chen N, Restivo A, Reiss CS. Leukotrienes play protective roles early during experimental VSV encephalitis. *J Neuroimmunol* 2001;120:94-102
- 43 Jones SM, Luo M, Healy AM, Peters-Golden M, Brock TG. Structural and functional criteria reveal a new nuclear import sequence on the 5-lipoxygenase protein. *J Biol Chem* 2002; 277:38550-38556
- 44 Fukuishi N, Takada T, Fukuyama Y, Akagi M. Antiallergic effect of ardisiaquinone A, a potent 5-lipoxygenase inhibitor. *Phytomedicine* 2001;8:460-464
- 45 Werz O. 5-lipoxygenase: cellular biology and molecular pharmacology. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2002;1:23-44
- 46 Titos E, Planaguma A, Lopez-Parra M, Villamor N, Miquel R, Jimenez W, Arroyo V, Rivera F, Rodes J, Claria J. 5-Lipoxygenase (5-LO) is involved in kupffer cell survival. possible role of 5-LO products in the pathogenesis of liver fibrosis. *Comp Hepatol* 2004;3(Suppl 1):S19
- 47 Titos E, Claria J, Bataller R, Bosch-Marce M, Gines P, Jimenez W, Arroyo V, Rivera F, Rodes J. Hepatocyte-derived cysteinyl leukotrienes modulate vascular tone in experimental cirrhosis. *Gastroenterology* 2000;119:794-805
- 48 Luchtefeld M, Drexler H, Schieffer B. 5-Lipoxygenase is involved in the angiotensin II-induced NAD(P)H-oxidase activation. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;308:668-672
- 49 Graupera M, Garcia-Pagan JC, Titos E, Claria J, Massaguer A, Bosch J, Rodes J. 5-lipoxygenase inhibition reduces intrahepatic vascular resistance of cirrhotic rat livers: a possible role of cysteinyl-leukotrienes. *Gastroenterology* 2002;122:387-393
- 50 Hedi H, Norbert G. 5-Lipoxygenase pathway, Dendritic cells, and adaptive immunity. *J Biomed Biotechnol* 2004;2004:99-105
- 51 Titos E, Claria J, Planaguma A, Lopez-Parra M, Villamor N, Parrizas M, Carrio A, Miquel R, Jimenez W, Arroyo V, Rivera F, Rodes J. Inhibition of 5-lipoxygenase induces cell growth arrest and apoptosis in rat Kupffer cells: implications for liver fibrosis. *FASEB J* 2003;17:1745-1747
- 52 Alric L, Orfila C, Carrere N, Beraud M, Carrera G, Lepert JC, Duffaut M, Pipy B, Vinel JP. Reactive oxygen intermediates and eicosanoid production by kupffer cells and infiltrated macrophages in acute and chronic liver injury induced in rats by CCl₄. *Inflamm Res* 2000;49:700-707
- 53 Kornichuk HM, Makohon NV, Aleksieieva IM, Lushnikova IV. Effect of exogenous leukotrienes and lipoxygenase inhibitors on apoptosis and necrosis in cultured rat hepatocytes. *Fiziol Zh* 2002;48:34-40
- 54 Cuzzocrea S, Rossi A, Serraino I, Di Paola R, Dugo L, Genovese T, Caputi AP, Sautebin L. 5-lipoxygenase knockout mice exhibit a resistance to splanchnic artery occlusion shock. *Shock* 2003;20:230-236
- 55 Saller R, Meier R, Brignoli R. The use of silymarin in the treatment of liver diseases. *Drugs* 2001;61:2035-2063
- 56 Daglar GO, Kama NA, Atli M, Yuksek YN, Reis E, Doganay M, Dolapci M, Kologlu M. Effect of 5-lipoxygenase inhibition on Kupffer cell clearance capacity in obstructive jaundiced rats. *J Surg Res* 2001;96:158-162

World Journal of Gastroenterology 办刊宗旨

《World Journal of Gastroenterology, WJG》的任务是及时报道和刊登国内外、特别是我国消化病学者具有创造性的、有较高学术水平的基础和临床研究论文、研究快报等。对具有中国特色的研究论文，如食管癌、胃癌、肝癌、大肠癌、病毒性肝炎、幽门螺杆菌、中医中药、中西医结合和基于作者自己研究工作为主的综述性论文，将优先发表，使WJG成为我国消化疾病临床和基础科学研究对外学术交流的窗口和我国优秀医务工作者走向世界的桥梁。