

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2024.05.012

5-LOX 及其抑制剂对肿瘤影响的研究进展

Research progress on the effects of 5-LOX and its inhibitors on tumors

林海珠 综述; 卢柯羽, 杨洋 审阅(延边大学 民族地区高发肿瘤病理生物学国家民委重点实验室暨病理学教研室, 吉林 延吉 133002)

[摘要] 脂氧合酶(LOX)家族蛋白在恶性肿瘤演进中发挥重要作用,其亚型5-LOX在多种肿瘤组织和细胞中呈高表达,且与淋巴结转移、患者的生存期有关,可通过诱导Src的磷酸化、选择性抑制p53依赖的促凋亡基因转录、促进肿瘤血管形成、刺激上皮-间质转化、形成转移前微环境等,促进肿瘤细胞增殖和转移、抑制凋亡,参与调控肿瘤的恶性演进过程。基于5-LOX及其激活蛋白ALOX5AP的促癌作用,已开发出直接、间接两类抑制剂及COX-2/5-LOX双重抑制剂,有望通过降低5-LOX活性或阻断5-LOX代谢途径发挥抗肿瘤作用。本文概述5-LOX在肿瘤中的调控作用以及5-LOX和其激活蛋白抑制剂的研究现状,以期为后续抗肿瘤药物的开发及临床应用提供参考及新的理论依据。

[关键词] 5-LOX; 脂质代谢; 肿瘤演进; 调控机制

[中图分类号] R730.2; R730.54 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2024)05-0514-05

众所周知,脂氧合酶(lipoxygenase, LOX)家族是脂质代谢过程中的关键调控酶,是一类含铁的氧化还原酶,主要存在于动物、植物的组织和细胞中^[1]。它能催化多聚不饱和脂肪酸氧化以产生相关的氢过氧化物衍生物,继而在肿瘤发生发展中发挥重要作用。依据花生四烯酸(arachidonic acid, AA)氧化时对底物加氧位点的不同对LOX家族进行分类,主要包括5-LOX、8-LOX、12-LOX和15-LOX等6种亚型^[2]。其中,5-LOX是LOX家族中最常见且研究最为深入的一种非血红素铁蛋白氧化代谢酶^[1]。5-LOX在正常组织中表达缺失或以低水平表达,但当5-LOX过表达时则会导致细胞恶性增殖从而形成肿瘤^[3]。为此,本文就5-LOX及其激活蛋白在肿瘤演进过程中的调控作用及其抑制剂在肿瘤治疗中的最新进展作一综述。

1 5-LOX的生物学活性及其与肿瘤的关系

5-LOX基因位于人染色体10q11,包含14个外显子和13个内含子,在它的启动子区域包括5个含有GC的重复序列,分子量为72 000~80 000^[4]。静息状态下,5-LOX在不同细胞中的分布不同,这主要取决于细胞的种类和细胞所处的生长时期^[4]。作为多种高活性氧化脂质生物合成中的关键酶,5-LOX在AA代谢过程中发挥了重要的催化作用^[5]。AA在胞质磷脂酶A2的参与下从细胞膜释放,成为游离的AA,5-脂氧合酶激活蛋白(5-lipoxygenase activating protein, FLAP或ALOX5AP)将游离的AA转运至核膜上,使其与5-LOX结合引发酶促反应,再催化5-HPETE氧化生成不稳定的白三烯(leukotriene,

LT)^[6]。随后有研究^[7]证实,5-LOX可能通过其代谢产物参与肿瘤的发生发展过程,如白三烯B4(LTB4)能够促进肿瘤干细胞分化,还可作用于肿瘤微环境中的巨噬细胞、中性粒细胞、辅助性T细胞和肥大细胞等诱导免疫抑制,发挥促癌作用。

5-LOX作为炎症级联反应的主要参与者^[8],具有组织表达限制性,在胰腺癌^[9]、乳腺癌^[10]、胃癌^[11]等多种恶性肿瘤中广泛表达,但在正常组织中几乎不表达或呈低表达。国内学者李建英等^[12]对30例组织样本(外科手术切除胃癌组织及距肿瘤边缘5 cm的癌旁组织)进行检测,结果显示,5-LOX在胃癌组织中的mRNA和蛋白质表达水平均明显高于癌旁胃组织。5-LOX的活性及代谢途径影响促肿瘤作用,因此降低5-LOX活性、阻断其代谢途径可有效抑制肿瘤的发生发展,5-LOX的限制性表达为肿瘤早期诊断和治疗领域的进一步研究和临床开发提供了指引。

2 5-LOX在肿瘤组织中的表达与临床意义

作为恶性肿瘤发生的关键调控酶,5-LOX的表达水平可作为多种肿瘤的早期诊断或预后评估的分子标志物。HONG等^[13]研究发现,5-LOX和ALOX5AP在许多上皮来源的恶性肿瘤细胞系中普

[基金项目] 国家自然科学基金(No. 82160552);吉林省自然科学基金(No. YDZJ202201ZYTS245);吉林省卫生健康科技能力提升项目(No. 2021JC063)

[作者简介] 林海珠(2001—),女,本科生,主要从事肿瘤病理学研究。E-mail: 3229056967@qq.com

[通信作者] 杨洋, E-mail: yangyang@ybu.edu.cn

遍高表达。HENNIG 等^[14]检测了 5-LOX 在胰腺癌、胰腺癌细胞株及正常胰腺组织中的表达水平,发现 5-LOX 在胰腺癌细胞及胰腺癌组织中表达上调,而在正常胰腺组织中无表达,而且 5-LOX 表达与胰腺癌患者的年龄、性别、肿瘤大小、分型、淋巴结转移以及 TNM 分期呈显著正相关^[15]。李月春等^[16]通过免疫组织化学染色证明了 5-LOX 的表达水平与结直肠癌的浸润深度、淋巴结转移情况、分化程度和 TNM 分期等关系密切;刘慧等^[17]的研究结果与之相符合,5-LOX 表达水平与卵巢癌患者的淋巴结转移、远处转移和 FIGO 分期密切相关。JIANG 等^[18]通过诺丁汉预后指数分析发现,5-LOX 高表达的乳腺癌患者的总生存期和无病生存期均明显短于 5-LOX 低表达的乳腺癌患者。上述研究提示,5-LOX 可能成为预测肿瘤预后的新型分子标志物,但其检测的敏感性和特异性还有待进一步证实和提高。

3 5-LOX 的促肿瘤作用

5-LOX 的表达与肿瘤的发生、发展密切相关,可通过多种机制,如诱导 Src 的磷酸化、选择性抑制 p53 依赖的促凋亡基因转录、促进肿瘤血管形成、刺激上皮-间质转化(EMT)、形成转移前微环境等,促进肿瘤细胞的增殖、凋亡、转移等多个生物学进程,进而导致患者的不良预后。

3.1 5-LOX 促进肿瘤细胞增殖并抑制凋亡

BAKER 等^[19]研究发现,5-LOX 可通过介导诱导细胞转化的原癌基因 Src 的磷酸化,使 Src 作为生化级联反应的关键点,参与细胞黏附和增殖过程,促进结肠癌细胞增殖;在胃癌细胞中,5-LOX 也可激活 FAK/Src 通路以促进胃癌细胞的增殖和转移过程。同时,5-LOX 也可通过 MEK/MAPK 途径和 PI3K/AKT 级联反应促进细胞增殖^[6]。此外,5-LOX 可选择性地抑制 p53 依赖的促凋亡基因转录过程^[6],即 5-LOX 表达下调可诱导促/抗凋亡蛋白(BAX/Bcl-2)比例失衡,进而激发线粒体释放细胞色素 C 等下游级联反应,致使细胞发生凋亡^[20]。亦有研究^[21]证明,5-LOX 代谢产物 5-HETE 和 LTB₄ 通过诱导 MEK 和 AKT 磷酸化激活 MEK/MAPK 途径、促凋亡蛋白 BAX 磷酸化,进而发挥促癌作用。此外,在睾丸癌、口腔癌等多种肿瘤组织中也可检测到 5-LOX 的过表达,其可通过调控细胞异常增殖、抑制凋亡等途径发挥促癌作用^[22]。

3.2 5-LOX 促进肿瘤细胞的转移

肿瘤的转移影响患者的生存率,研究 5-LOX 调控肿瘤转移机制的重要性毋庸置疑。肿瘤血管的生成成为肿瘤提供血供和营养,为肿瘤细胞提供转移通

道,是肿瘤转移的重要条件之一。研究^[6]发现,5-LOX 与血管内皮生长因子(VEGF)的阳性表达呈正相关,5-LOX 通过刺激中性粒细胞释放 VEGF 促进新生血管生成。此外,5-LOX 还可通过抑制上皮表型标志物 E-cadherin 表达来诱导 EMT,并通过促进 TWIST 转录过程来增强肿瘤的转移^[23]。但现有的研究仅证实了 5-LOX 可以诱导 EMT,其诱导方式及相关机制尚不完全明确。

靶器官形成转移前微环境是肿瘤转移的前提条件,而处于低氧状态的肿瘤细胞分泌的 5-LOX 是肿瘤转移前微环境形成的关键介质^[24]。5-LOX 通过修饰细胞外基质、诱导 CD11b⁺骨髓细胞募集并侵入至肿瘤转移前微环境而促进转移性肿瘤的生长。在乳腺癌小鼠模型中发现,肿瘤细胞来源的 LOX 主要定位于小鼠肺组织内,其可通过重塑现有的胶原组织以提供骨髓来源细胞的转移前微环境,进而促进乳腺癌细胞的肺转移及定植情况^[25]。

4 5-LOX 及其激活蛋白在抗肿瘤研究中的应用

4.1 5-LOX 的激活蛋白——ALOX5AP

ALOX5AP 是 5-LOX 发挥活性所必需的一类膜结合蛋白,共包含 2 个亲水环和 3 个穿膜区^[23],主要分布在内质网或细胞核膜上,其本身不具备酶活力,但在 LT 的合成途径中发挥关键作用。即 ALOX5AP 为 5-LOX 提供底物,增加细胞内的 Ca²⁺ 浓度并活化 5-LOX,协助 5-LOX 到达细胞核膜内,发挥其催化 AA 分解的酶活性,进而合成 LT 及其他不饱和脂肪酸衍生物,最终影响脂代谢途径^[26-27]。

目前,对于 ALOX5AP 的研究较为局限,主要集中在非肿瘤性疾病中,如支气管哮喘、糖尿病、脑卒中及阿尔兹海默病^[28]等,已证实 ALOX5AP 基因的突变可以导致心肌梗死及脑卒中的发生。HORRILLO 等^[29]研究显示,肥胖小鼠的脂肪组织中 ALOX5AP 表达水平上调,并且 ALOX5AP 上调与巨噬细胞浸润、循环脂肪酸水平升高和肝脂肪变性呈正相关。近年,相关报道提出,ALOX5AP 在肿瘤的恶性演进中同样起着重要的调控枢纽作用。例如,DONG 等^[30]通过 GEO 数据库信息整合及风险评估推测 ALOX5AP 是骨肉瘤转移的预测指标之一;JIANG 等^[18]的研究结果也证实,ALOX5AP 在乳腺癌和食管癌中均高表达并与患者的淋巴道转移及预后不良密切相关;李玲等^[31]研究发现,ALOX5AP 通过 MEK/MAPK 级联途径促进肿瘤细胞增殖。运用 siRNA 技术敲减 ALOX5AP 表达可诱导乳腺癌细胞发生凋亡^[32]。以上结果提示,ALOX5AP 在多种肿瘤的发生发展过程中起着重要作用,但有关其在更多种类的肿瘤中的

具体分子调控机制如何? 亟待深入探究。

4.2 5-LOX 及其激活蛋白的抑制剂

5-LOX 及其激活蛋白在肿瘤发展中发挥促进作用, 探究其具体机制有望为各种恶性肿瘤诊断、分型和预后判断提出新依据, 也为肿瘤的后续治疗提供更多的靶位点和理论依据^[18]。目前, 基于 5-LOX、ALOX5AP 的促癌作用, 已研发出直接、间接两类抑制剂。其中, 直接抑制剂主要针对 5-LOX 分子结构特点进行研发, 使其能够直接降低 5-LOX 的活性; 间接抑制剂则以 ALOX5AP 为靶点, 即抑制其表达从而阻断 5-LOX 代谢途径^[1]。此外, COX-2/5-LOX 双重抑制剂也作为候选抗癌药物受到广泛关注。

4.2.1 直接抑制剂

靶向 5-LOX 的直接抑制剂主要通过干扰 5-LOX 的 C-端催化区域中 Fe^{2+} 与 Fe^{3+} 的正常转换, 或者是螯合催化中心的铁离子来抑制 5-LOX 的活性^[18]。铁离子配体抑制剂齐留通(Zileuton, A-64077)是目前唯一进入市场的高选择性 5-LOX 抑制剂, 其可通过 JAK/STAT 途径调节肿瘤相关巨噬细胞 M2 极化, 进而抑制胰腺癌的侵袭和转移^[33]; 在肝内胆管癌中, 齐留通可通过 PI3K 信号通路抑制肿瘤相关巨噬细胞的迁移, 从而抑制肝内胆管癌的进展^[34]。但它有许多不足, 如不良药代动力学特征、肝毒性、半衰期较短等, 仍需进一步完善研究。新型抑制剂 LDP-977 是一种 N-羟基脲衍生物, 可口服, 其效力是齐留通的 5~10 倍, 作用时间更长, 因此 LDP-977 不再作为临床候选, 而被选为进一步开发的对象^[1]。氧化还原性抑制剂 1,4-苯醌 AA-861 已经通过了治疗过敏性鼻炎的临床试验, 苯醌衍生物在人类单核细胞、中性粒细胞和整个人类血液中可作为 5-LOX 的有效抑制剂。

4.2.2 间接抑制剂

目前, 针对 ALOX5AP 作为靶点的选择性抑制剂已处于临床试验阶段。MK886 是第一代间接抑制剂, 也是第一个被用于临床的间接抑制剂。MK886 可有效阻断 5-LOX 的活化过程, 进而抑制下游产物生成、发挥抗肿瘤作用^[35]。MK886 可通过抑制 ALOX5AP 来降低 5-LOX 的表达, 从而诱发 Kupffer 细胞的凋亡, 阻断 Kupffer 细胞在肝母细胞瘤演进中的促癌作用^[36]; 同时, MK886 可阻断炎症刺激因子 LT 的产生, 抑制食管癌等恶性肿瘤的发生发展^[37]。第二代间接抑制剂 MK0591 是一种吡啶类衍生物, 其作用机制与 MK886 类似, 像钝化剂一样与 ALOX5AP 结合, 通过抑制 5-LOX 活化的过程发挥抑癌作用^[38]。最近, CERCHIA 等^[39]发现, ALR-6 和 ALR-27 通过下调 LT 表达, 促进特异性促炎症消退介质的产生, 具有作为 ALOX5AP 新型抑制剂的潜力。

4.2.3 双重抑制剂

5-LOX 与 COX-2 在肿瘤发生发展中发挥相似的调控作用^[40], 而抑制其中一条代谢通路可使 AA 的代谢向其他通路分流^[41]。基于 AA 代谢途径的特点, 为进一步加强对肿瘤的抑制效果, 已开发出具有 COX-2/5-LOX 双重抑制作用的抗癌药物^[42-43]。该类药物具有较强的抗炎作用^[44], 在胃癌、肺癌、结肠癌、口腔癌的临床治疗中均取得良好的防治效果, 且不良反应少^[45-47]。达布非隆(darbufelone)的酚羟基对抗肿瘤活性起着重要作用, 它在体内生成苯氧自由基, 能够作为自由基捕获剂抑制 COX-2 和 5-LOX 对 AA 的作用^[48]。也有研究^[47]证实, 利克非酮(licofelone)可通过磷酸化胞质磷脂酶 A2 诱导 HCA-7 细胞膜磷脂释放未脂化的 AA, 从而起到抑制 COX-2 和 5-LOX 活性的作用。目前, 其在骨关节炎治疗方面的应用已完成了 III 期临床试验^[7]。因此, 研究 COX-2/5-LOX 双重抑制剂可能是研发抗肿瘤药物的较好选择。

5 小结

5-LOX 及其激活蛋白作为近年发现的新靶点, 其通过调控肿瘤的脂质代谢过程进而影响肿瘤细胞的增殖、转移等恶性进程。目前, 5-LOX 及其激活蛋白的抑制剂已应用于治疗和预防肿瘤, 但仍存在特异性较差、稳定性低的缺陷, 可能导致较多的不良反应和抑制效力不足等问题。因此, 研发不良反应低且抑制效力稳定的新型抑制剂是今后需解决的主要问题^[49]。须更深一步地研究 5-LOX 影响肿瘤发生发展的具体分子机制, 开发出更安全、高效的抑制剂, 充分发挥其在肿瘤治疗中的潜力。

[参考文献]

- [1] 李丹凤, 范涛, 鹿欣雨. 5-脂氧合酶抑制剂的研究进展[J]. 生命的化学, 2023, 43(5): 666-673. DOI: 10.13488/j.smhx.20230190.
- [2] KUNDU S, SWATHI N, DURAI KUMAR T. Discovery of pharmacological agents for triple-negative breast cancer (TNBC): molecular docking and molecular dynamic simulation studies on 5-lipoxygenase (5-LOX) and nuclear factor kappa B (NF- κ B)[J]. J Biomol Struct Dyn, 2023: 1-14. DOI: 10.1080/07391102.2023.2250449.
- [3] 许琳. 12-脂氧合酶与结直肠癌的研究进展[J]. 黑龙江医学, 2020, 44(8): 1160-1162. DOI: 10.3969/j.issn.1004-5775.2020.08.061.
- [4] 刘颖, 张弘悦, 朱大岭. 脂氧合酶及代谢产物在心血管疾病中的作用及机制[J]. 生理科学进展, 2017, 48(2): 109-113. DOI: 10.3969/j.issn.0559-7765.2017.02.006.
- [5] 熊伟, 李彬, 梅雯, 等. 赖氨酰氧化酶(LOX)和赖氨酰氧化酶样蛋白 2(LOXL2)在细胞核内转录调控中的作用研究综述[J]. 平顶山学院学报, 2023, 38(2): 125-128.
- [6] 施海韵, 张澍田. 5-脂氧合酶代谢通路与肿瘤[J]. 北京医学, 2012, 34(1): 52-55. DOI: 10.15932/j.0253-9713.2012.01.033.

- [7] 单锴, 周姗姗, 李茜, 等. 脂氧合酶在炎症相关疾病中作用的研究进展[J/OL]. 南京农业大学学报: 1-21[2024-01-08]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/32.1148.S.20240409.1025.003.html>.
- [8] GIMÉNEZ-BASTIDA J A, GONZÁLEZ-SARRÍAS A, LAPARRA-LLOPIS J M, *et al.* Targeting mammalian 5-lipoxygenase by dietary phenolics as an anti-inflammatory mechanism: a systematic review [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(15): 7937[2024-01-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8348464/>. DOI: 10.3390/ijms22157937.
- [9] 倪倩, 孙萍. LOX-1 与肿瘤的相关性研究进展[J]. *临床医学进展*, 2023, 13(5):8319-8324. DOI: 10.12677/ACM.2023.1351164.
- [10] FERREIRA S, SARAIVA N, RIJO P, *et al.* LOXL2 inhibitors and breast cancer progression[J/OL]. *Antioxidants*, 2021, 10(2): 312 [2024-01-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7921998/>. DOI: 10.3390/antiox10020312.
- [11] ZHU J F, LUO C, ZHAO J F, *et al.* Expression of LOX suggests poor prognosis in gastric cancer[J/OL]. *Front Med*, 2021, 8: 718986 [2024-01-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8476844/>. DOI: 10.3389/fmed.2021.718986.
- [12] 李建英, 李勇, 王小众, 等. 脂氧合酶在胃癌中的表达及其意义[J]. *肿瘤防治研究*, 2007, 34(6): 428-431. DOI: 10.3971/j.issn.1000-8578.694.
- [13] HONG S H, AVIS I, VOS M D, *et al.* Relationship of arachidonic acid metabolizing enzyme expression in epithelial cancer cell lines to the growth effect of selective biochemical inhibitors[J]. *Cancer Res*, 1999, 59(9): 2223-2228.
- [14] HENNIG R, DING X Z, TONG W G, *et al.* 5-Lipoxygenase and leukotriene B(4) receptor are expressed in human pancreatic cancers but not in pancreatic ducts in normal tissue[J]. *Am J Pathol*, 2002, 161(2): 421-428. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)64198-3.
- [15] ZHOU G X, DING X L, WU S B, *et al.* Inhibition of 5-lipoxygenase triggers apoptosis in pancreatic cancer cells[J]. *Oncol Rep*, 2015, 33(2): 661-668. DOI: 10.3892/or.2014.3650.
- [16] 李月春, 王东霞, 卢焕全, 等. 结直肠癌组织 5-LOX 的表达及其与微淋巴管密度的关系[J]. *济宁医学院学报*, 2014, 37(4): 270-272. DOI: 10.3969/j.issn.1000-9760.2014.04.012.
- [17] 刘慧, 郑桂喜, 邹明瑾, 等. 缺氧下 5-脂氧合酶在卵巢癌中的表达及意义[J]. *现代妇产科进展*, 2017, 26(10): 735-738. DOI: 10.13283/j.cnki.xdfckjz.2017.10.036.
- [18] JIANG W G, DOUGLAS-JONES A G, MANSEL R E. Aberrant expression of 5-lipoxygenase-activating protein (5-LOXAP) has prognostic and survival significance in patients with breast cancer[J]. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2006, 74(2): 125-134. DOI: 10.1016/j.plefa.2005.10.005.
- [19] BAKER A M, Cox T R, Bird D, *et al.* The role of lysyl oxidase in src-dependent proliferation and metastasis of colorectal cancer[J]. *JNCI*, 2011, 103(5): 407-424. DOI:10.1093/jnci/djq569.
- [20] TONG W G, DING X Z, WITT R C, *et al.* Lipoxygenase inhibitors attenuate growth of human pancreatic cancer xenografts and induce apoptosis through the mitochondrial pathway[J]. *Mol Cancer Ther*, 2002, 1(11): 929-935.
- [21] 任艳兵, 熊奇如. 5-脂氧合酶与肿瘤增殖和凋亡关系的研究进展[J]. *安徽医学*, 2011, 32(3): 389-392. DOI: 10.3969/j.issn.1000-0399.2011.03.060.
- [22] 周爽, 王琰, 孙光强, 等. 过表达 5-脂氧合酶通路对氧糖剥夺/复氧小胶质细胞增殖、凋亡的影响[J]. *陕西医学杂志*, 2022, 51(4): 410-414, 418.
- [23] 乔雪涵, 岳丽玲, 朱文斌. 人参皂苷 Rg3 的抗肿瘤作用研究现状[J]. *中国临床药理学杂志*, 2021, 37(10): 1272-1276. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2021.10.032.
- [24] LIU Q P, CHEN Y Y, AN P, *et al.* Natural products targeting macrophages in tumor microenvironment are a source of potential antitumor agents[J/OL]. *Phytomedicine*, 2023, 109: 154612[2024-01-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36610172/>. DOI: 10.1016/j.phymed.2022.154612.
- [25] WONG C C, ZHANG H F, GILKES D M, *et al.* Inhibitors of hypoxia-inducible factor 1 block breast cancer metastatic niche formation and lung metastasis[J/OL]. *J Mol Med*, 2012, 90(7): 803-815 [2024-01-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3437551/>. DOI: 10.1007/s00109-011-0855-y.
- [26] 梅芬, 王艳飞, 杨丹, 等. ALOX5、ALOX5AP 基因多态性与髓系白血病易感性的关系[J]. *中国实验血液学杂志*, 2020, 28(1): 40-50. DOI: 10.19746/j.cnki.issn1009-2137.2020.01.008.
- [27] 赵崧. 脂氧合酶在肿瘤发生中的作用及其机制[J]. *国外医学(生理、病理科学与临床分册)*, 2003, (6): 570-573.
- [28] CHEN X Y, WEN X M, ZHAO W, *et al.* ALOX5AP is a new prognostic indicator in acute myeloid leukemia[J/OL]. *Discov Oncol*, 2023, 14(1): 210[2024-01-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10667204/>. DOI: 10.1007/s12672-023-00826-9.
- [29] HORRILLO R, GONZÁLEZ-PÉRIZ A, MARTÍNEZ-CLEMENTE M, *et al.* 5-lipoxygenase activating protein signals adipose tissue inflammation and lipid dysfunction in experimental obesity[J]. *J Immunol*, 2010, 184(7): 3978-3987. DOI: 10.4049/jimmunol.0901355.
- [30] DONG S Q, HUO H J, MAO Y, *et al.* A risk score model for the prediction of osteosarcoma metastasis[J]. *FEBS Open Bio*, 2019, 9(3): 519-526. DOI: 10.1002/2211-5463.12592.
- [31] 李玲, 白春英, 张俊毅, 等. 5-脂氧合酶激活蛋白在食管鳞状细胞癌组织中的表达及临床意义[J]. *陕西医学杂志*, 2022, 51(6): 745-748. DOI: 10.3969/j.issn.1000-7377.2022.06.025.
- [32] 欧阳涛, 黎健. 5-脂氧合酶激活蛋白小干扰 RNA 诱导人乳腺癌细胞凋亡的初步研究[J]. *生物技术通讯*, 2008, 19(1): 24-27. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0002.2008.01.008.
- [33] HU W M, LIU S Q, ZHU K F, *et al.* The ALOX5 inhibitor Zileuton regulates tumor-associated macrophage M2 polarization by JAK/STAT and inhibits pancreatic cancer invasion and metastasis[J/OL]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 121: 110505[2024-01-08]. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.110505.
- [34] CHEN J L, TANG Y, QIN D L, *et al.* ALOX5 acts as a key role in regulating the immune microenvironment in intrahepatic cholangiocarcinoma, recruiting tumor-associated macrophages through PI3K pathway[J/OL]. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 923[2024-04-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10734103/>. DOI: 10.1186/s12967-023-04804-1.
- [35] 朱蓉, 李仕宇, 李伶俐, 等. 5-脂氧合酶抑制剂 MK886 对结肠癌 HT-29 细胞干性的影响[J]. *医学研究生学报*, 2017, 30(9): 907-911. DOI: 10.16571/j.cnki.1008-8199.2017.09.003.
- [36] 杨淑娟, 郭雅玲, 付珊, 等. 5-脂氧合酶激活蛋白选择性抑制剂 MK886 对酒精性肝病小鼠模型的影响[J]. *临床肝胆病杂志*, 2019, 35(8): 1791-1796. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.08.028.
- [37] 史铁伟, 李天柱, 周静, 等. 5-脂氧合酶激活蛋白抑制剂 MK886 对

- 人食管癌细胞系增殖和凋亡的影响[J]. 基础医学与临床, 2022, 42(1): 56-61. DOI: 10.16352/j.issn.1001-6325.2022.01.006.
- [38] 贺依依, 姜祎, 徐虹, 等. 新型5-脂氧合酶激活蛋白抑制剂的设计、合成及活性评价[J]. 化学试剂, 2021, 43(9): 1200-1209. DOI: 10.13822/j.cnki.hxsj.2021008169.
- [39] CERCHIA C, KÜFNER L, WERZ O, *et al.* Identification of selective 5-LOX and FLAP inhibitors as novel anti-inflammatory agents by ligand-based virtual screening[J/OL]. *Eur J Med Chem*, 2024, 263: 115932 [2024-01-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37976708/>. DOI: 10.1016/j.ejmech.2023.115932.
- [40] DOIPHODE S, LOKHANDE K B, GHOSH P, *et al.* Dual inhibition of cyclooxygenase-2 (COX-2) and 5-lipoxygenase (5-LOX) by resveratrol derivatives in cancer therapy: *in silico* approach[J]. *J Biomol Struct Dyn*, 2023, 41(17): 8571-8586. DOI: 10.1080/07391102.2022.2135599.
- [41] KEKATPURE V D, BOYLE J O, ZHOU X K, *et al.* Elevated levels of urinary prostaglandin e metabolite indicate a poor prognosis in ever smoker head and neck squamous cell carcinoma patients [J/OL]. *Cancer Prev Res*, 2009, 2(11): 957-965[2024-01-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2784194/>. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-09-0093.
- [42] DU L, DU S S, LI J M, *et al.* Design, synthesis, and biological evaluation of dual-target COX-2/5-LOX inhibitors for the treatment of inflammation[J]. *Med Chem Res*, 2023, 32(2): 218-238. DOI: 10.1007/s00044-022-02995-8.
- [43] DA-COSTA-ROCHA I, PRIETO J M. *In vitro* effects of selective COX and LOX inhibitors and their combinations with antineoplastic drugs in the mouse melanoma cell line B16F10[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(12): 6498[2024-01-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34204367/>. DOI: 10.3390/ijms22126498.
- [44] SAID M F, MOUSSA B A, MAHROUSE M A, *et al.* Exploring new imines as anti-inflammatory COX and 5-LOX inhibitors with an improved pharmacokinetic profile[J]. *Future Med Chem*, 2024, 16(4): 311-334. DOI: 10.4155/fmc-2023-0280.
- [45] TIAN Y Q, LIU J, CHENG P, *et al.* Dual COX-2/5-LOX inhibitors from *Zanthoxylum simulans* inhibit gastric cancer cells by cross-mediating thyroid, estrogen, and oxytocin signaling pathways[J/OL]. *Front Chem*, 2023, 11: 1287570[2024-01-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10805830/>. DOI: 10.3389/fchem.2023.1287570.
- [46] ZHENG C L, CHU Y, ZHANG N, *et al.* Pan-cancer analysis of the LOX family reveals that LOX affects tumor prognosis by affecting immune infiltration[J]. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*, 2024, 34(2): 87-100. DOI: 10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.2023049049.
- [47] 李波涛, 刘模荣. 5-脂氧合酶和结直肠癌关系的研究进展[J]. *安徽医药*, 2018, 22(7): 1219-1222. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2018.07.001.
- [48] 江波, 徐进宜, 吴晓明, 等. 环氧合酶-2和5-脂氧化酶双重抑制剂的研究进展[J]. *中国现代应用药学*, 2008, 25(2): 109-114. DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2008.02.027.
- [49] 黄凯, 蒋世云, 陈柳军. 5-脂氧合酶及其抑制剂[J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2014, 30(12): 1190-1196. DOI: 10.13865/j.cnki.cjbmb.2014.12.05.

[收稿日期] 2024-01-18

[修回日期] 2024-04-28

[本文编辑] 黄静怡