

## · 综述 ·

DOI: 10.12464/j.issn.0253-9802.2024-0500

# GPR120 的功能特性及其抗动脉粥样硬化机制研究

肖佳海<sup>1,2</sup>, 陈耿基<sup>1,2</sup>, 张鹏飞<sup>3</sup>, 吴天羽<sup>4</sup>, 陈晓佳<sup>1</sup>, 张志珍<sup>1</sup>✉

(1. 广东医科大学基础医学院, 广东 东莞 523808; 2. 广东医科大学医学技术学院, 广东 东莞 523808;  
3. 深圳市龙华区中心医院中心实验室, 广东 深圳 518110; 4. 中山大学附属第一医院新生儿科,  
广东 广州 510080)

**【摘要】** 游离脂肪酸是机体调节能量代谢的重要物质, 主要通过与其细胞膜上的 G 蛋白偶联受体 (GPRs) 结合并发挥功能。G 蛋白偶联受体 120 (GPR120) 是哺乳动物体内中、长链游离脂肪酸的受体。研究显示, 内皮细胞、血管平滑肌细胞和单核/巨噬细胞上 GPR120 的激活可降低单核细胞黏附、促进泡沫细胞内胆固醇流出、调控巨噬细胞的迁移和分化, 发挥抗炎、抗氧化等功能, 具有抵抗动脉粥样硬化的潜在作用。文章综述了 GPR120 的分子结构、组织分布、配体类型、信号转导途径及其在抗动脉粥样硬化疾病中的研究进展, 旨在揭示 GPR120 抗动脉粥样硬化的分子机制及其作为治疗靶点的潜在价值。

**【关键词】** G 蛋白偶联受体 120; 动脉粥样硬化; 巨噬细胞; 炎症; 胆固醇逆转运; 心血管疾病

## The functional characteristics of GPR120 and its mechanism in preventing atherosclerosis

XIAO Jiahai<sup>1,2</sup>, CHEN Gengji<sup>1,2</sup>, ZHANG Pengfei<sup>3</sup>, WU Tianyu<sup>4</sup>, CHEN Xiaojia<sup>1</sup>, ZHANG Zhizhen<sup>1</sup>✉

(1. School of Basic Medicine, Guangdong Medical University, Dongguan 523808, China; 2. School of Medical Technology, Guangdong Medical University, Dongguan 523808, China; 3. Department of Medical Laboratory, Shenzhen Longhua District Central Hospital, Shenzhen 518110, China; 4. Department of Neonatology, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

Corresponding author: ZHANG Zhizhen, E-mail: zzzhang@gdmu.edu.cn

**【Abstract】** Free fatty acids are important substances for regulating energy metabolism in the body and mainly exert their functions by binding to G protein-coupled receptors (GPRs) on the cell membrane. GPR120 is the receptor for medium and long-chain free fatty acids in mammals. Studies have found that the activation of GPR120 on endothelial cells, vascular smooth muscle cells, and monocytes/macrophages can reduce monocyte adhesion, promote cholesterol efflux from foam cells, regulate the migration and differentiation of macrophages, and exert anti-inflammatory and antioxidant functions, potentially resisting atherosclerosis. This article reviews the molecular structure, tissue distribution, ligand types, signal transduction pathways of GPR120, and its research progress in anti-atherosclerotic diseases, aiming to reveal the molecular mechanism of GPR120 in resisting atherosclerosis and its potential value as a therapeutic target.

**【Key words】** G protein-coupled receptor 120; Atherosclerosis; Macrophage; Inflammation; Reverse cholesterol transport; Cardiovascular disease

游离脂肪酸 (free fatty acids, FFAs) 是机体调节能量代谢的重要物质, 还可作为内源性配体与细胞膜表面受体结合, 进行胞外和胞内的信号转导, 参与机体多种生理功能<sup>[1]</sup>。G 蛋白偶联受体 (G protein-coupled receptors, GPRs) 是细胞表面最大、最多样化的受体家族之一, 参与调节多种生

理过程, 也是药物靶点最多的蛋白质家族之一<sup>[2]</sup>。GPRs 中有一类孤儿型亚家族, 这些受体能够识别并被内源性和外源性的 FFAs 激活, 故又被称为游离脂肪酸受体 (free fatty acid receptor, FFAR), 其中包括 GPR40 (FFAR1)、GPR41 (FFAR3)、GPR43 (FFAR2) 和 GPR120 (FFAR4)<sup>[3]</sup>。

收稿日期: 2024-12-25

基金项目: 广东省基础与应用基础研究基金自然科学基金 (2020A1515010224)

作者简介: 肖佳海, 硕士研究生, 研究方向: 医学检验技术 (临床生化检验方向), E-mail: 13927424991@163.com; 张志珍, 通信作者, 教授, 硕士生导师, 研究方向: 脂质代谢异常与动脉粥样硬化性心血管疾病, E-mail: zzzhang@gdmu.edu.cn

GPR120的配体多为中、长链游离脂肪酸,以 $\omega$ -3多不饱和脂肪酸( $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acid,  $\omega$ -3 PUFA)为主。研究报道,GPR120主要表达于机体的口腔味蕾、脂肪组织、胃肠道和脑等组织,与配体结合后可发挥调控食物选择、调节胃肠道肽类激素水平、促进细胞增殖、调节脂肪细胞发育和分化、调节巨噬细胞迁移和分化等生物学功能<sup>[4]</sup>。近年来的研究显示,GPR120是唯一高表达于全身巨噬细胞的G蛋白偶联受体,其在巨噬细胞激活后具有降血脂和抗炎的作用,可作为心血管疾病(如动脉粥样硬化)治疗的潜在靶点<sup>[56]</sup>。本文将对GPR120分子结构、组织分布、配体及其介导的信号转导相关研究的最新进展进行综述,并重点阐述GPR120在血管内皮细胞、血管平滑肌细胞和巨噬细胞中的作用机制,探究其在动脉粥样硬化疾病发生和发展中的作用及分子机制,为GPR120作为抗动脉粥样硬化疾病的潜在治疗靶点提供理论依据。

## 1 GPR120的分子结构及其相关信号转导途径

### 1.1 GPR120的基因和分子结构特点

GPR120是一种含有7个跨膜结构域的蛋白,其基因组位于染色体10q23.33区,具有GPRs的拓扑结构域<sup>[7]</sup>。在人类中,GPR120基因组在外显子3发生选择性剪接,编码出两种长度不同的基因产物,较长的转录本编码区包含1 134个核苷酸,编码由377个氨基酸残基组成的蛋白质,通常称为GPR120-“长”(GPR120-L);较短的转录本编码区含有1 086个核苷酸,编码由361个氨基酸残基组成的蛋白质,称为GPR120-“短”(GPR120-S)<sup>[8]</sup>。小鼠和大鼠的同源基因克隆实验表明,啮齿类动物与人类之间氨基酸序列存在98%的同源性,但在啮齿类动物或非人灵长类动物中尚未发现长转录本的存在,说明GPR120-L可能仅存在于人类中<sup>[9]</sup>。值得注意的是,GPR120-L在第三个胞内环(intracellular loop 3, ICL3)中含有额外的16个氨基酸序列,还包含了丝氨酸和苏氨酸的两个残基。ICL3具有GPR结构域功能,通常参与G蛋白偶联、蛋白质相互作用、受体磷酸化、下游信号转导和G蛋白解偶联等过程,这也导致了GPR120-L具有不同于GPR120-S的信号转导作用,并且相比于GPR120-S,在组织分布上更加稀缺<sup>[7,9]</sup>。

### 1.2 GPR120的表达

GPR120广泛表达于胃肠道、脂肪组织、味蕾、肺脏、脑等组织及巨噬细胞中。①胃肠道:GPR120主要表达于胃肠道的内分泌细胞和杀伤细胞,激活GPR120可刺激Ghrelin激素、葡萄糖依赖性促胰岛素分泌多肽和胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)的分泌,具有调节食欲和全身能量代谢的作用<sup>[10-11]</sup>。②脂肪组织:GPR120在棕色脂肪和白色脂肪中均有表达,GPR120可通过 $Ca^{2+}$ 信号通路激活过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ (peroxisome proliferator-activated receptor-gamma, PPAR- $\gamma$ )调控白色脂肪细胞分化,GPR120激活成纤维细胞生长因子21(fibroblast growth factor 21, FGF21)促进棕色脂肪细胞产热<sup>[12-14]</sup>。③口腔味蕾:GPR120也表达于味蕾II型细胞中,经 $Ca^{2+}$ 信号通路或丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)参与味觉信号转导<sup>[15-16]</sup>。④肺脏组织:GPR120主要表达于细支气管外分泌细胞(或称俱乐部细胞Club cells)、远端细支气管周围的肺泡上皮细胞和肺泡巨噬细胞上,可通过磷脂酰肌醇信号通路升高细胞内 $Ca^{2+}$ 水平,参与肺泡巨噬细胞吞噬功能、抑制炎症和气道上皮细胞的修复<sup>[17-18]</sup>。⑤巨噬细胞:GPR120是唯一在人和小鼠全身巨噬细胞中高表达的G蛋白偶联受体,主要具有促进巨噬细胞分化、调节免疫功能和慢性炎症等功能<sup>[19]</sup>。

### 1.3 GPR120的配体

GPR120的配体包括机体的内源性配体和外源性激动剂。内源性配体为含有14~22个碳原子的脂肪酸,主要有饱和脂肪酸(C14:0/肉豆蔻酸、C16:0/棕榈酸和C18:0/硬脂酸)、单不饱和脂肪酸(C16:1n-7/棕榈油酸、C18:1n-9/油酸)和多不饱和脂肪酸(C18:3n-3/亚麻酸、C20:5n-3/二十碳五烯酸(eicosapentaenoic acid, EPA)和C22:6n-3/二十二碳六烯酸(docosahexaenoic acid, DHA))、 $\omega$ -6脂肪酸(C18:2n-6/亚油酸、C18:3n-6/ $\gamma$ -亚麻酸、C20:3n-6/二高- $\gamma$ -亚麻酸和C22:4n-6/二十二碳四烯酸)<sup>[9]</sup>。另外,Yore等<sup>[20]</sup>研究发现,含有支链脂肪酸酯的棕榈酸-9-羟基硬脂酸(palmitic-acid-9-hydroxy-stearic-acid, 9-PAHSA)是一种内源性脂质,可特异性地与GPR120结合并激活其下游信号转导。内源性配体如DHA和EPA,与GPR120结合后具有显著的抗炎和胰岛素增敏作用,这一过程涉及巨噬细胞介导的脂肪组织炎症和

肥胖症中的胰岛素抵抗,使其成为治疗糖尿病的一个关键药物靶点。内源性配体与 GPR120 的亲合力相对较低,且不具有特异性。

除了这些内源性配体外,研究者根据 GPR120 的结构特性开发出了一些具有选择特异性的外源性配体,主要包括:4-(3-苯氧苄氨基)苯丙酸(GW9508)、3-[4-[(4-Fluoro-4-methyl-2-biphenyl)甲氧基]苯基]丙酸(TUG-891)、灰叶酸(grifolic acid)、化合物 A(compound A)和4-甲氧基-N-(2,4,6-三甲基苯)苯磺酰胺(GSK137647A)等。这些激动剂对 GPR120 具有高亲和力,可作为其外源性的配体而发挥作用,但这些配体选择特异性存在明显的种属差异,动物实验的结果未必能很好地反映人体内的效果<sup>[21-22]</sup>。

#### 1.4 GPR120 介导的信号转导途径

GPR120 与配体结合后可激活下游信号转导通路,主要为 G 蛋白依赖途径和非 G 蛋白依赖途径的  $\beta$ -抑制蛋白( $\beta$ -arrestin)信号转导途径。

##### 1.4.1 G 蛋白依赖的信号转导途径

G 蛋白依赖途径主要为异三聚体 G 蛋白的激活,异三聚体 G 蛋白是由  $G\alpha$ 、 $G\beta$  和  $G\gamma$  三个亚基组成<sup>[23]</sup>。当 GPR 的  $\alpha$  亚基与鸟苷二磷酸(guanosine diphosphate, GDP)结合时, $G\alpha$  与  $G\beta\gamma$  二聚体结合形成非活性异源三聚体;而当 GPR 与配体结合被激活后,活化的 GPR 与  $G\alpha$  亚基结合,使  $G\alpha$  亚基构象发生变化, $G\alpha$  亚基与 GDP 的亲合力下降,随即与鸟苷三磷酸(guanosine triphosphate, GTP)结合,导致  $G\alpha$  和  $G\beta\gamma$  亚基解离。处于活化状态的  $G\alpha$ -GTP 亚基能够靶向调节下游效应蛋白活性<sup>[24]</sup>。 $G\alpha$  主要有  $G_s$ 、 $G_i/0$ 、 $G_q/11$  和  $G_{12/13}$  四种不同亚型,当 GPR120 与不同配体结合后,可激活不同的  $G\alpha$  亚型,从而进行信号转导<sup>[24]</sup>。研究发现,GPR120 与配体结合后可通过激活  $G_s$ 、 $G_i$  和  $G_q$  亚基发挥作用,但与不同配体结合后,GPR120 激活的亚基具有选择特异性。EPA、9-PAHSA、油酸、棕榈酸、TUG-891 与 GPR120 结合后可活化  $G_i$  和  $G_q$  亚基,激活  $Ca^{2+}$  信号通路和环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)信号通路;而  $\omega$ -3 族脂肪酸(EPA 和 DHA)与 GPR120 结合后,能够活化  $G_s$  亚基,进而激活下游的 cAMP 信号通路,见图 1<sup>[8]</sup>。

##### 1.4.2 $\beta$ -arrestin 介导的信号转导途径

$\beta$ -arrestin 介导的信号转导是 GPR120 发生磷酸化后一种特有的蛋白激活途径。GPR120

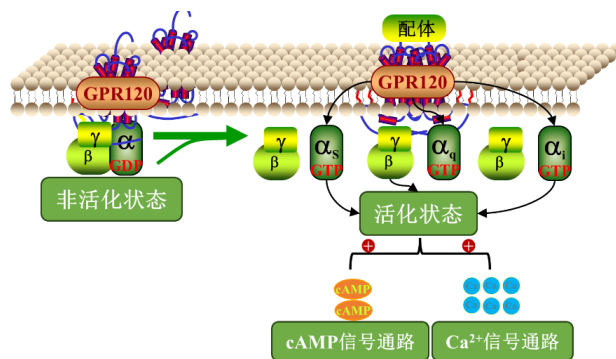


图 1 GPR120 介导 G 蛋白依赖的信号转导

Figure 1 GPR120-mediated G protein-dependent signal transduction

与配体结合后,通过 G 蛋白偶联受体激酶(G protein-coupled receptor kinases, GRKs)促进受体磷酸化,这一过程被称为同源磷酸化。磷酸化的 GPR120 与 G 蛋白发生解偶联效应,降低下游 G 蛋白信号转导的敏感性,却与  $\beta$ -arrestin 配体蛋白( $\beta$ -arrestin2)具有很高的亲和力,促进  $\beta$ -arrestin2 介导的信号转导、受体内化和转运<sup>[25-27]</sup>。研究发现,在配体或激动剂  $\alpha$ -亚麻酸(alpha-linolenic acid, ALA)和 DHA 作用下,GPR120-L 和 GPR120-S 均可发生快速磷酸化,且两种同源物的磷酸化速率和程度上没有显著差异。然而,在没有激动剂的情况下,GPR120-S 的磷酸化程度比 GPR120-L 的更高,这是由于 GPR120-L 中 ICL3 多出的 16 个氨基酸有助于降低其磷酸化程度。因此,关于 GPR120 磷酸化的研究多集中在 GPR120-S 上<sup>[28]</sup>。不同配体或激动剂可使 GPR120-S 的不同位点发生磷酸化,Burns 等<sup>[29]</sup>报道,DHA 诱导的磷酸化是由 G 蛋白偶联受体激酶 6 (GRK6)和  $G\alpha_{q/11}/Ca^{2+}/PKC$  信号通路介导,这两条信号通路均可磷酸化 GPR120-S 羧基端的 Thr347、Ser350 和 Ser357 位点,这 3 个位点的突变会抑制  $\beta$ -arrestin2 向细胞膜募集,导致细胞内  $Ca^{2+}$  水平升高。Butcher 等<sup>[30]</sup>也证实,TUG-891 与 GPR120 结合后,通过 GRK6 信号通路使 Thr347、Ser350 和 Ser357 位点发生磷酸化,并且临近位点的 Thr349 和 Ser360 可协同促进 TUG-891 诱导的磷酸化反应。磷酸化的 GPR120 可激活  $\beta$ -arrestin2,将信号传递至下游转化生长因子激活激酶 1 结合蛋白 1(transforming growth factor-beta activated kinase 1 binding protein 1, TAB1),抑制其与转化生长因子  $\beta$  活化激酶 1(transforming growth factor-beta activated kinase 1,

TAK1) 的结合, 进而抑制 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3) 表达, 发挥抗炎和免疫调节的作用, 见图 2。

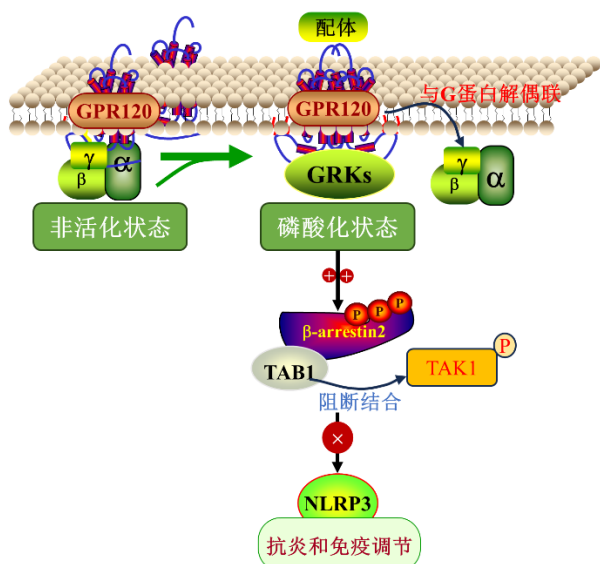


图 2 活化的 GPR120 通过  $\beta$ -arrestin 介导信号转导

Figure 2 Activated GPR120 mediates signal transduction through  $\beta$ -arrestin

## 2 GPR120 可作为抗动脉粥样硬化疾病的潜在靶点

动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 是指在动脉壁内发生脂质沉积、炎症反应和纤维化, 最终导致血管壁增厚硬化、血管腔狭窄的血管病变, 为心血管疾病发病和死亡的主要诱因<sup>[31-32]</sup>。在 AS 的发病过程中, 血管壁上的内皮细胞、血管平滑肌细胞和巨噬细胞是参与促进 AS 发生和发展的重要细胞群。内皮细胞损伤是脂质、血管平滑肌细胞和单核/巨噬细胞浸润血管内壁的主要诱因; 而过多的脂质被这些细胞摄取后沉积在动脉壁内形成 AS 斑块并诱发炎症因子风暴, 进一步加剧 AS 斑块的发展<sup>[33]</sup>。由前文综述可知, 当 GPR120 与不同配体结合后, 活化的 GPR120 具有升高细胞内  $Ca^{2+}$  水平、激活 cAMP 信号通路、抗炎和免疫调节的作用, 理论上具有修复内皮细胞损伤、抑制巨噬细胞或平滑肌细胞源性泡沫细胞形成、降低脂质堆积诱发的炎症水平, 进而发挥抵抗 AS 发生和发展的作用, 可作为治疗 AS 的潜在靶点<sup>[34-35]</sup>。

### 2.1 GPR120 激活可抑制内皮细胞损伤

内皮细胞上的 GPR120 激活, 能够减轻氧化低密度脂蛋白 (oxidized-low density lipoprotein, ox-LDL) 引发的内皮功能障碍。研究显示, 使用 GW9508 和 TUG-891 激活人主动脉内皮细胞 (human aortic vascular endothelial cells, HAECs) 上的 GPR120 可以抑制内皮细胞血管细胞黏附分子 -1 (vascular cell adhesion molecule, VCAM-1) 和 E-选择素 (E-selectin) 的表达, 进而阻止单核细胞附着于内皮细胞上<sup>[36]</sup>; GPR120 的激活还可以降低内皮细胞中促炎因子, 如白细胞介素 6 (interleukin 6, IL-6)、单核细胞趋化蛋白 1 (monocyte chemoattractant protein 1, MCP-1) 和高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group box 1 protein, HMGB1) 等的表达, 抑制炎症反应。HAECs 的衰老会促进血栓形成、抑制纤溶功能以及加剧炎症反应, 这些都是促进 AS 发展的潜在危险因素。使用 GW9508 激活内皮细胞上 GPR120 的表达, 还可以减少衰老相关的  $\beta$ -半乳糖苷酶和其他细胞衰老因子, 进而改善 ox-LDL 诱导的细胞衰老。除此之外, GW9508 激活内皮细胞上的 GPR120 后, 还可以促进核因子-红细胞因子 2-相关因子 2 (nuclear factor-erythroid factor 2-related factor 2, Nrf2) 易位进入细胞核, 该因子是一种能增加抗氧化蛋白产生的转录因子, 发挥抗氧化作用<sup>[37-39]</sup>。

综上, 血管内皮细胞中 GPR120 的激活可通过降低单核细胞黏附、抗炎以及抗氧化的方式抑制 AS 的发生和发展 (见图 3, 内皮细胞部分)。

### 2.2 GPR120 激活可抑制血管平滑肌细胞炎症和氧化损伤

血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cells, VSMCs) 在某些应激条件下增殖、迁移至内皮下后可分化形成泡沫细胞, 促进炎症的发展, 从而促进 AS 的进展。研究显示<sup>[40]</sup>, GPR120 在 VSMCs 上的过表达可以促进  $\beta$ -arrestin2 表达, 并形成复合物, 进而抑制下游 IL-6 和 MCP-1 的表达, 发挥抗炎的作用; 然而, 类泛素小分子化修饰 (small ubiquitin-like modifier, SUMO) 后的 GPR120 与  $\beta$ -arrestin2 的亲和力降低, 减弱了下游信号分子的转导。EPA 可通过激活 VSMCs 上的 GPR120, 抑制 c-Jun 氨基末端激酶 c-Jun N-terminal kinase (TAK1-JNK) 信号通路从而抑制炎症, 进而抑制腹主动脉斑块的发展<sup>[41]</sup>。另外, GPR120 与

EPA 结合后,可升高 VSMCs 中 NADPH 氧化酶 4 (NADPH oxidase 4, NOX-4) 的表达水平,降低活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的生成,抑制 kloth 基因敲除小鼠的动脉钙化,从而抑制 AS 的发展<sup>[42]</sup>。

综上,VSMCs 中的 GPR120 的激活可发挥抗炎和抗氧化活性,降低斑块组织内氧化损伤,抑制 AS 的发生和发展(见图 3,血管平滑肌细胞部分)。

### 2.3 GPR120 激活可调控巨噬细胞功能抵抗 AS 的发生和发展

巨噬细胞内胆固醇的过度沉积,促进了泡沫细胞的形成,并加剧了炎症反应,具有调控 AS 的关键作用,而 GPR120 的激活可以从多个方面来抑制巨噬细胞源性泡沫细胞的形成。

#### 2.3.1 促进巨噬细胞内胆固醇外流

AS 斑块中泡沫细胞的形成归因于巨噬细胞内胆固醇的摄取和外流之间的平衡紊乱。ATP 结合盒转运蛋白 A1 (ATP binding cassette transport protein A1, ABCA1) 和 ATP 结合盒转运蛋白 G1 (ATP binding cassette transport protein G1, ABCG1) 是介导巨噬细胞源性泡沫细胞内胆固醇流出的重要蛋白。其中,ABCA1 介导胆固醇和磷脂外流至载脂蛋白 A1 (apolipoprotein A1, apoA-1), ABCG1 主要介导氧化胆固醇流出至成熟的高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL) 颗粒上,其蛋白水平或功能的提升有助于促进泡沫细胞内胆固醇的外流,抑制动脉斑块的形成<sup>[43-44]</sup>。GW9508 激活巨噬细胞上 GPR120 可升高细胞内中性胆固醇酯水解酶 (neutral cholesterol ester hydrolase, nCEH) 活性,促进细胞内的胆固醇酯水解为游离胆固醇。另外,GPR120 的激活可以通过磷脂酶 C (phospholipase C, PLC) / 钙调蛋白激活激酶 (calcium/calmodulin dependent protein kinases, CaMK) / 腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine monophosphate (AMP)-activated protein kinase, AMPK) 信号通路提高胞内 ABCA1 和 ABCG1 的表达,进而增加泡沫细胞内游离胆固醇的外流<sup>[38, 45]</sup>。然而,Liang 等<sup>[46]</sup>却发现,饮食中的  $\omega$ -3 脂肪酸 (DHA) 可通过 GPR120 显著降低前列腺癌小鼠来源的原代骨髓巨噬细胞 (bone marrow-derived macrophages, BMDMs) 中 ABCA1 的基因表达水平,抑制细胞内胆固醇外流,这与前文所述 GW9508 的作用结果完全相反,可能与肿瘤微环境对 BMDMs 的影响有关,或是 DHA 和

GW9508 与 GPR120 结合后激发的下游信号通路不同导致。由于 GPR120 的配体较多,其激活后对泡沫细胞内胆固醇流出的影响还需进一步探究。

#### 2.3.2 调控巨噬细胞极化

巨噬细胞主要有 M1 和 M2 两种亚型。M1 型巨噬细胞在斑块内起到诱发炎症、诱导 ROS 产生以及损伤周围组织的作用;而 M2 型巨噬细胞则具有抑制炎症、清除细胞碎片和凋亡细胞、促进组织修复和纤维化的作用<sup>[47-48]</sup>。研究发现,在 ApoE 基因敲除小鼠中,外源性激动剂 GW9508 激活 GPR120 可降低主动脉斑块大小,且斑块内促炎性的 M1 型巨噬细胞 (CD68 的免疫荧光水平) 的数量明显降低,但 GW9508 对 M2 型巨噬细胞的水平无显著影响<sup>[49]</sup>。另有研究表明,一种效力更强且更具选择性的 GPR120 激动剂 (TUG-891) 可显著升高血浆中嗜酸性粒细胞趋化因子 (CCL11/eotaxin) 和粒细胞集落刺激因子 (granulocyte colony stimulating factor, G-CSF) 的水平,不仅可以降低斑块内 M1 型巨噬细胞数量、还可以升高斑块内 M2 型巨噬细胞数量,进而抑制炎症,降低 AS 斑块大小和坏死核心面积<sup>[50]</sup>。以上结果提示 GPR120 的激活可以通过调控巨噬细胞表型分化,进而抑制 AS 斑块内的炎症水平。

#### 2.3.3 调控巨噬细胞迁移

巨噬细胞迁移是决定 AS 早期病变的一个重要因素,巨噬细胞向组织损伤部位迁移可能会导致富含胆固醇的泡沫细胞增加<sup>[51]</sup>。Stuttgen 等<sup>[38]</sup>发现,GPR120 的激活可以影响 BMDMs 迁出斑块等受损部位。此外,由于雄性小鼠 BMDMs 上 GPR120 表达水平更高,其 BMDMs 的迁出率更加高。Yang 等<sup>[52]</sup>也发现,在体外培养的 RAW264.7 细胞中,EPA 和 DHA 可通过 GPR120 显著降低促炎性巨噬细胞的迁移率、降低了肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 水平,升高了 CD206 水平 (抗炎性巨噬细胞的标志物),进而抑制了巨噬细胞介导的炎症。

因此,GPR120 的激活不仅可抑制促炎性巨噬细胞的迁移,还可促进动脉斑块内巨噬细胞从受损部位迁出,这有助于减少斑块的形成,抑制 AS 的发展。

#### 2.3.4 抑制炎症

GPR120 的激活可以抑制小鼠单核细胞系 (RAW264.7 细胞) 和原代腹腔巨噬细胞发挥抗炎作用。研究显示,GPR120 的激活可显著抑制

RAW264.7 细胞内炎症因子的分泌，其主要通过 GPR120/ $\beta$ -arrestin2 信号转导途径发挥抗炎作用。一方面 GPR120 被激活，细胞内的  $\beta$ -arrestin2 会将 GPR120 受体内化形成复合物，再与 TAB1 结合，继而阻断 TAB1 与 TAK1 结合，抑制 TAK1 磷酸化从而抑制下游炎症因子的释放<sup>[13-14, 19]</sup>。另一方面，GPR120 的激活可降低 Toll 样受体 4 (toll-like receptor 4, TLR4) 的表达，从而抑制 LPS 刺激引起的 RAW267.4 细胞炎症反应，GW9508 抑制了 LPS 刺激诱导的人核因子  $\kappa$ B 抑制物激酶  $\beta$  (inhibitor of nuclear factor kappa-B kinase subunit beta, IKK $\beta$ ) 和 JNK 的磷酸化，阻止了 i- $\kappa$ b 的降

解，抑制 TNF- $\alpha$  和 IL-6 的分泌。此外，GPR120 及其下游支架蛋白  $\beta$ -arrestin2 的激活还可抑制  $\omega$ -3 脂肪酸诱导的 NLRP3 炎症小体的组装。NLRP3 炎症小体响应病原体感染或危险信号，促进炎症细胞因子 (IL-1 $\beta$ 、IL-18、IL-33 等) 的成熟和释放<sup>[53-54]</sup>。越来越多的证据表明 NLRP3 炎症小体参与 AS 的发展，并被确定为治疗 AS 的新靶点<sup>[55-56]</sup>。

综上，GPR120 的激活可促进巨噬细胞内胆固醇的流出、调控巨噬细胞向 M2 型分化和迁移以及抗炎等方面抑制巨噬细胞源性泡沫细胞的形成，抵抗 AS 的发生和发展 (见图 3，单核/巨噬细胞部分)。

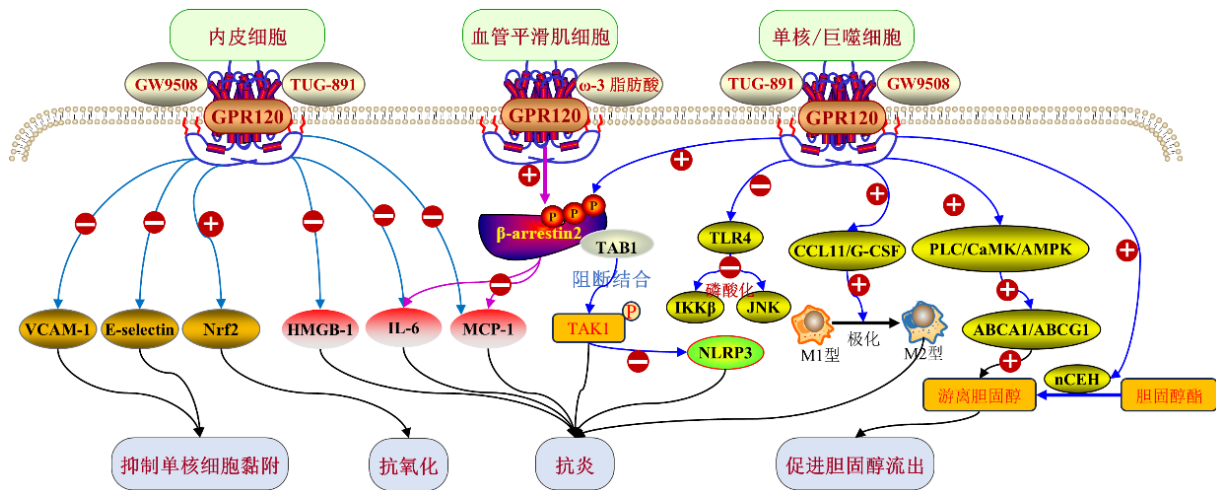


图 3 GPR120 介导的抗动脉粥样硬化机制

Figure 3 Anti-atherosclerosis mechanism mediated by GPR120

### 3 结语与展望

目前研究已证实，GPR120 的激活具有改善机体胰岛素抵抗、抑制炎症反应、调控细胞凋亡等多种功能。近年来多将其作为治疗 2 型糖尿病、抗炎、抗癌的药物靶点进行研究，而将其与 AS 治疗关联的报道目前较少。本文显示，内皮细胞和血管平滑肌细胞的 GPR120 与配体结合后可介导多种信号转导，发挥抑制单核细胞黏附、抗氧化、抗炎和抑制动脉斑块钙化的功能。巨噬细胞源性泡沫细胞的形成是 AS 发生和发展的重要标志，而 GPR120 是唯一在巨噬细胞高表达的 G 蛋白偶联受体。GPR120 的激活不仅有抑制炎症的作用，还有促进泡沫细胞内胆固醇流出的作用。基于以上作用机制，GPR120 可作为治疗 AS 疾病的潜在药物

靶点。

自发现 GPR120 是 PUFA 的受体以来，研究者已投入大量精力来探究和合成具有高选择特异性且强效的 GPR120 激动剂。目前已发现的 GPR120 配体，既有内源性配体 ( $\omega$ -3 PUFAs)，又有外源性配体或激动剂 (GW9508、9-PAHSA 和 TUG-891 等)，但对于这些配体的研究也仅限于基础研究阶段，用于临床阶段的研究少有报道。另外，GPR120 与不同配体结合后可激活细胞内不同的信号通路，可据此开发出以 GPR120 为靶点具有不同作用的抗 AS 治疗药物。当然，这些都需要开展更多的体内研究，从而为 AS 的防治提供新的策略。

**利益冲突声明：**本研究未受到企业、公司等第三方资助，不存在潜在利益冲突。

## 参 考 文 献

- [1] GHOSH A, GAO L, THAKUR A, et al. Role of free fatty acids in endothelial dysfunction [J]. *J Biomed Sci*, 2017, 24 ( 1 ): 50. DOI: 10.1186/s12929-017-0357-5.
- [2] ADDIS P, BALI U, BARON F, et al. Key aspects of modern GPCR drug discovery [J]. *SLAS Discov*, 2024, 29 ( 1 ): 1-22. DOI: 10.1016/j.slasd.2023.08.007.
- [3] AL MAHRI S, MALIK S S, AL IBRAHIM M, et al. Free fatty acid receptors (FFARs) in adipose: physiological role and therapeutic outlook [J]. *Cells*, 2022, 11 ( 4 ): 750. DOI: 10.3390/cells11040750.
- [4] MILLIGAN G, ALVAREZ-CURTO E, HUDSON B D, et al. FFA4/GPR120: pharmacology and therapeutic opportunities [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2017, 38 ( 9 ): 809-821. DOI: 10.1016/j.tips.2017.06.006.
- [5] LU D, HE A, TAN M, et al. Liver ACOX1 regulates levels of circulating lipids that promote metabolic health through adipose remodeling [J]. *Nat Commun*, 2024, 15 ( 1 ): 4214. DOI: 10.1038/s41467-024-48471-2.
- [6] NAKAMOTO K, TOKUYAMA S. Docosahexaenoic acid attenuates the progression of nonalcoholic steatohepatitis by suppressing the adipocyte inflammation via the G protein-coupled receptor 120/free fatty acid receptor 4 pathway [J]. *Pharmacology*, 2022, 107 ( 5-6 ): 330-338. DOI: 10.1159/000522117.
- [7] 赵妍妍, 梁向艳, 李晓, 等. 游离脂肪酸受体4 (FFAR4/GPR120) 调控巨噬细胞功能的研究进展 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2018, 34 ( 6 ): 565-570. DOI: 10.13423/j.cnki.cjemi.008625.
- ZHAO Y Y, LIANG X Y, LI X, et al. Research progress of free fatty acid receptor 4 (FFAR4/GPR120) regulating macrophage function [J]. *Chin J Cell Mol Immunol*, 2018, 34 ( 6 ): 565-570. DOI: 10.13423/j.cnki.cjemi.008625.
- [8] MAO C, XIAO P, TAO X N, et al. Unsaturated bond recognition leads to biased signal in a fatty acid receptor [J]. *Science*, 2023, 380 ( 6640 ): eadd6220. DOI: 10.1126/science.add6220.
- [9] MONIRI N H. Free-fatty acid receptor-4 (GPR120): cellular and molecular function and its role in metabolic disorders [J]. *Biochem Pharmacol*, 2016, 110/111: 1-15. DOI: 10.1016/j.bcp.2016.01.021.
- [10] TIAN M, WU Z, HENG J, et al. Novel advances in understanding fatty acid-binding G protein-coupled receptors and their roles in controlling energy balance [J]. *Nutr Rev*, 2022, 80 ( 2 ): 187-199. DOI: 10.1093/nutrit/nuab021.
- [11] ZHAO Y F. Free fatty acid receptors in the endocrine regulation of glucose metabolism: insight from gastrointestinal-pancreatic-adipose interactions [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 956277. DOI: 10.3389/fendo.2022.956277.
- [12] QUESADA-LÓPEZ T, GAVALDÀ-NAVARRO A, MORÓN-ROS S, et al. GPR120 controls neonatal brown adipose tissue thermogenic induction [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2019, 317( 5 ): E742-E750. DOI: 10.1152/ajpendo.00081.2019.
- [13] SONG T, YANG Y, ZHOU Y, et al. GPR120: a critical role in adipogenesis, inflammation, and energy metabolism in adipose tissue [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2017, 74 ( 15 ): 2723-2733. DOI: 10.1007/s00018-017-2492-2.
- [14] 赵乃倩, 荣青峰, 张鑫, 等. GPR120的结构特征、生物学功能及作用机制 [J]. *生理科学进展*, 2013, 44 ( 4 ): 291-296. DOI: 10.3969/j.issn.0559-7765.2013.04.010.
- ZHAO N Q, RONG Q F, ZHANG X, et al. Structural characteristics, biological functions and mechanism of GPR120 [J]. *Prog Physiol Sci*, 2013, 44 ( 4 ): 291-296. DOI: 10.3969/j.issn.0559-7765.2013.04.010.
- [15] JAIME-LARA R B, BROOKS B E, VIZIOLI C, et al. A systematic review of the biological mediators of fat taste and smell [J]. *Physiol Rev*, 2023, 103 ( 1 ): 855-918. DOI: 10.1152/physrev.00061.2021.
- [16] KHAN A S, KEAST R, KHAN N A. Preference for dietary fat: From detection to disease [J]. *Prog Lipid Res*, 2020, 78: 101032. DOI: 10.1016/j.plipres.2020.101032.
- [17] 赵妍妍, 张丽君, 张小春, 等. G蛋白偶联受体120在呼吸系统疾病中的作用 [J]. *基础医学与临床*, 2025, 45 ( 2 ): 244-248. DOI: 10.16352/j.issn.1001-6325.2025.02.0244.
- ZHAO Y Y, ZHANG L J, ZHANG X C, et al. Role of G protein-coupled receptor 120 in respiratory diseases [J]. *Basic & Clin Med*, 2025, 45 ( 02 ): 244-248. DOI: 10.16352/j.issn.1001-6325.2025.02.0244.
- [18] KARMOKAR P F, MONIRI N H. Oncogenic signaling of the free-fatty acid receptors FFA1 and FFA4 in human breast carcinoma cells [J]. *Biochem Pharmacol*, 2022, 206: 115328. DOI: 10.1016/j.bcp.2022.115328.
- [19] 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. DOI: 10.1016/j.cell.2010.07.041.
- [20] 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 ( 2 ): 318-332. DOI: 10.1016/j.cell.2014.09.035.
- [21] ICHIMURA A, HARA T, HIRASAWA A. Regulation of energy homeostasis via GPR120 [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2014, 5: 111. DOI: 10.3389/fendo.2014.00111.
- [22] SON S E, KIM N J, IM D S. Development of free fatty acid receptor 4 (FFA4/GPR120) agonists in health science [J]. *Biomol Ther (Seoul)*, 2021, 29 ( 1 ): 22-30. DOI: 10.4062/biomolther.2020.213.
- [23] HILGER D, MASUREEL M, KOBILKA B K. Structure and dynamics of GPCR signaling complexes [J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2018, 25 ( 1 ): 4-12. DOI: 10.1038/s41594-017-0011-7.
- [24] 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. DOI: 10.1152/physrev.00041.2018.
- [25] WESS J. The two  $\beta$ -arrestins regulate distinct metabolic processes: studies with novel mutant mouse models [J]. *Int J*

- Mol Sci, 2022, 23 ( 1 ): 495. DOI: 10.3390/ijms23010495.
- [26] RAJAGOPAL S, SHENOY S K. GPCR desensitization: acute and prolonged phases [ J ]. Cell Signal, 2018, 41 : 9-16. DOI: 10.1016/j.cellsig.2017.01.024.
- [27] 胡蕴然, 周琳, 杨慧, 等. 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 [ J ]. 重庆医学, 2023, 52 ( 13 ): 2051-2055. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2023.13.026.
- HU Y R, ZHOU L, YANG H, et al. Research progress of free fatty acid receptor 4 as a potential therapeutic target for respiratory system diseases [ J ]. Chongqing Med, 2023, 52 ( 13 ): 2051-2055. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2023.13.026.
- [28] BURNS R N, MONIRI N H. Agonism with the omega-3 fatty acids alpha-linolenic acid and docosahexaenoic acid mediates phosphorylation of both the short and long isoforms of the human GPR120 receptor [ J ]. Biochem Biophys Res Commun, 2010, 396 ( 4 ): 1030-1035. DOI: 10.1016/j.bbrc.2010.05.057.
- [29] BURNS R N, SINGH M, SENATOROV I S, et al. Mechanisms of homologous and heterologous phosphorylation of FFA receptor 4 ( GPR120 ): GRK6 and PKC mediate phosphorylation of Thr347, Ser350, and Ser357 in the C-terminal tail [ J ]. Biochem Pharmacol, 2014, 87 ( 4 ): 650-659. DOI: 10.1016/j.bcp.2013.12.016.
- [30] BUTCHER A J, HUDSON B D, SHIMPUKADE B, et al. Concomitant action of structural elements and receptor phosphorylation determines arrestin-3 interaction with the free fatty acid receptor FFA4 [ J ]. J Biol Chem, 2014, 289 ( 26 ): 18451-18465. DOI: 10.1074/jbc.M114.568816.
- [31] TIAN K, XU Y, SAHEBKAR A, et al. CD36 in atherosclerosis: pathophysiological mechanisms and therapeutic implications [ J ]. Curr Atheroscler Rep, 2020, 22 ( 10 ): 59. DOI: 10.1007/s11883-020-00870-8.
- [32] MIANO J M, FISHER E A, MAJESKY M W. Fate and state of vascular smooth muscle cells in atherosclerosis [ J ]. Circulation, 2021, 143 ( 21 ): 2110-2116. DOI: 10.1161/circulationaha.120.049922.
- [33] JEBARI-BENSLAIMAN S, GALICIA-GARCÍA U, LARREA-SEBAL A, et al. Pathophysiology of atherosclerosis [ J ]. Int J Mol Sci, 2022, 23 ( 6 ): 3346. DOI: 10.3390/ijms23063346.
- [34] DORAN A C. Inflammation resolution: implications for atherosclerosis [ J ]. Circ Res, 2022, 130 ( 1 ): 130-148. DOI: 10.1161/circresaha.121.319822.
- [35] KIEPURA A, STACHYRA K, OLSZANECKI R. Anti-atherosclerotic potential of free fatty acid receptor 4 ( FFAR4 ) [ J ]. Biomedicines, 2021, 9 ( 5 ): 467. DOI: 10.3390/biomedicines9050467.
- [36] JIANG T, JIANG D, YOU D, et al. Agonism of GPR120 prevents ox-LDL-induced attachment of monocytes to endothelial cells [ J ]. Chem Biol Interact, 2020, 316 : 108916. DOI: 10.1016/j.chi.2019.108916.
- [37] LIU R, CHENG F, ZENG K, et al. GPR120 agonist GW9508 ameliorated cellular senescence induced by ox-LDL [ J ]. ACS Omega, 2020, 5 ( 50 ): 32195-32202. DOI: 10.1021/acsomega.0c03581.
- [38] STUTTGEN G M, SAHOO D. FFAR4 : a new player in cardiometabolic disease [ J ]. Endocrinology, 2021, 162 ( 8 ): bqab111. DOI: 10.1210/endo/bqab111.
- [39] MA S, FAN L, CAO F. Combating cellular senescence by sirtuins: implications for atherosclerosis [ J ]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2019, 1865 ( 7 ): 1822-1830. DOI: 10.1016/j.bbdis.2018.06.011.
- [40] YAN C H, LIU H W, TIAN X X, et al. AMPK  $\alpha$  2 controls the anti-atherosclerotic effects of fish oils by modulating the SUMOylation of GPR120 [ J ]. Nat Commun, 2022, 13 ( 1 ): 7721. DOI: 10.1038/s41467-022-34996-x.
- [41] KAMATA R, BUMDELGER B, KOKUBO H, et al. EPA prevents the development of abdominal aortic aneurysms through gpr-120/ffar-4 [ J ]. PLoS One, 2016, 11 ( 10 ): e0165132. DOI: 10.1371/journal.pone.0165132.
- [42] NAKAMURA K, MIURA D, SAITO Y, et al. Eicosapentaenoic acid prevents arterial calcification in klotho mutant mice [ J ]. PLoS One, 2017, 12 ( 8 ): e0181009. DOI: 10.1371/journal.pone.0181009.
- [43] GROENEN A G, HALMOS B, TALL A R, et al. Cholesterol efflux pathways, inflammation, and atherosclerosis [ J ]. Crit Rev Biochem Mol Biol, 2021, 56 ( 4 ): 426-439. DOI: 10.1080/10409238.2021.1925217.
- [44] CHEN L, ZHAO Z W, ZENG P H, et al. Molecular mechanisms for ABCA1-mediated cholesterol efflux [ J ]. Cell Cycle, 2022, 21 ( 11 ): 1121-1139. DOI: 10.1080/15384101.2022.2042777.
- [45] AN T, ZHANG X, LI H, et al. GPR120 facilitates cholesterol efflux in macrophages through activation of AMPK signaling pathway [ J ]. Febs J, 2020, 287 ( 23 ): 5080-5095. DOI: 10.1111/febs.15310.
- [46] LIANG P, HENNING S M, GROGAN T, et al. Effect of omega-3 fatty acid diet on prostate cancer progression and cholesterol efflux in tumor-associated macrophages-dependence on GPR120 [ J ]. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2024, 27 ( 4 ): 700-708. DOI: 10.1038/s41391-023-00745-4.
- [47] WU J, HE S, SONG Z, et al. Macrophage polarization states in atherosclerosis [ J ]. Front Immunol, 2023, 14 : 1185587. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1185587.
- [48] JINNOUCHI H, GUO L, SAKAMOTO A, et al. Diversity of macrophage phenotypes and responses in atherosclerosis [ J ]. Cell Mol Life Sci, 2020, 77 ( 10 ): 1919-1932. DOI: 10.1007/s00018-019-03371-3.
- [49] SUSKI M, KIEPURA A, WIŚNIEWSKA A, et al. Anti-atherosclerotic action of GW9508-Free fatty acid receptors activator-In apoE-knockout mice [ J ]. Pharmacol Rep, 2019, 71 ( 4 ): 551-555. DOI: 10.1016/j.pharep.2019.02.014.
- [50] KIEPURA A, STACHYRA K, WIŚNIEWSKA A, et al. The anti-atherosclerotic action of FFAR4 agonist TUG-891 in ApoE-knockout mice is associated with increased macrophage polarization towards M2 phenotype [ J ]. Int J Mol Sci, 2021, 22 ( 18 ): 9772. DOI: 10.3390/ijms22189772.
- [51] TOMAS L, PRICA F, SCHULZ C. Trafficking of mononuclear phagocytes in healthy arteries and atherosclerosis [ J ].

- Front Immunol, 2021, 12 : 718432. DOI: 10.3389/fimmu.2021.718432.
- [52] YANG X, LI X, HU M, et al. EPA and DHA differentially improve insulin resistance by reducing adipose tissue inflammation-targeting GPR120/PPAR  $\gamma$  pathway[J]. J Nutr Biochem, 2024, 130 : 109648. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2024.109648.
- [53] YAN Y, JIANG W, SPINETTI T, et al. Omega-3 fatty acids prevent inflammation and metabolic disorder through inhibition of NLRP3 inflammasome activation[J]. Immunity, 2013, 38 (6): 1154-1163. DOI: 10.1016/j.immuni.2013.05.015.
- [54] ZHU P, ZHANG J J, CEN Y, et al. High endogenously synthesized n-3 polyunsaturated fatty acids in fat-1 mice attenuate high-fat diet-induced insulin resistance by inhibiting NLRP3 inflammasome activation via Akt/GSK-3  $\beta$ /TXNIP Pathway[J]. Molecules, 2022, 27 (19): 6384. DOI: 10.3390/molecules27196384.
- [55] KONG P, CUI Z Y, HUANG X F, et al. Inflammation and atherosclerosis: signaling pathways and therapeutic intervention[J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7 (1): 131. DOI: 10.1038/s41392-022-00955-7.
- [56] BURGER F, BAPTISTA D, ROTH A, et al. NLRP3 inflammasome activation controls vascular smooth muscle cells phenotypic switch in atherosclerosis[J]. Int J Mol Sci, 2021, 23 (1): 340. DOI: 10.3390/ijms23010340.

(责任编辑: 江玉霞 洪悦民)

