

保护素D1在神经系统疾病中的神经保护与炎症消退机制研究进展综述

吕忠明¹, 梁洪宾², 许艳梅³, 刘希金^{2*}

¹内蒙古自治区鄂尔多斯市乌审旗河南中心卫生院, 内蒙古 鄂尔多斯

²内蒙古自治区鄂尔多斯市中心医院神经科, 内蒙古 鄂尔多斯

³内蒙古自治区鄂尔多斯市中心医院心血管内科, 内蒙古 鄂尔多斯

收稿日期: 2026年3月30日; 录用日期: 2026年4月24日; 发布日期: 2026年5月7日

摘要

神经炎症是多种神经系统疾病发生发展的核心病理环节, 其有效调控是神经保护与修复的关键。保护素D1 (Protectin D1, PD1)及其在神经系统中的异构体神经保护素D1 (Neuroprotectin D1, NPD1)作为来源于二十二碳六烯酸的特异性促炎症消退介质, 在主动终止炎症反应、促进组织稳态方面展现出独特潜力。本文旨在系统综述PD1/NPD1在缺血性脑卒中、阿尔茨海默病、神经病理性疼痛及创伤性脑损伤等疾病中的神经保护作用与机制研究进展。当前研究表明, PD1/NPD1不仅通过促进炎症消退、抑制细胞凋亡与调节自噬等途径发挥保护效应, 还涉及对Wnt/ β -catenin、SIRT1/CGRP及GSK-3 β 等关键信号通路的精细调控。本综述通过整合现有研究成果, 揭示了PD1/NPD1在神经炎症调控网络中的核心地位, 并探讨了以其为靶点开发新型神经保护与修复策略的潜在价值与未来方向。

关键词

保护素D1, 神经保护素D1, 神经炎症, 炎症消退, 神经病理性疼痛, 神经保护, 特异性促炎症消退介质

A Review of Research Progress on Neuroprotective and Inflammation-Resolving Mechanisms of Protectin D1 in Neurological Disorders

Zhongming Lyu¹, Hongbin Liang², Yanmei Xu³, Xijin Liu^{2*}

¹Henan Central Health Center, Wushen Banner, Ordos Inner Mongolia

²Department of Neurology, Ordos Central Hospital, Ordos Inner Mongolia

*通讯作者。

文章引用: 吕忠明, 梁洪宾, 许艳梅, 刘希金. 保护素 D1 在神经系统疾病中的神经保护与炎症消退机制研究进展综述[J]. 临床医学进展, 2026, 16(5): 131-142. DOI: 10.12677/acm.2026.1651798

Abstract

Neuroinflammation serves as a core pathological process in the occurrence and progression of multiple neurological disorders, and its effective regulation is critical for neuroprotection and neural repair. Protectin D1 (PD1) and its isomer neuroprotectin D1 (NPD1), which are specialized pro-resolving lipid mediators derived from docosahexaenoic acid, exhibit unique potential in actively terminating inflammatory responses and restoring tissue homeostasis. This review systematically summarizes recent advances in the neuroprotective effects and underlying mechanisms of PD1/NPD1 in ischemic stroke, Alzheimer's disease, neuropathic pain, traumatic brain injury, and other neurological diseases. Current studies demonstrate that PD1/NPD1 exert neuroprotective effects not only by promoting inflammation resolution, inhibiting apoptosis, and regulating autophagy, but also by finely modulating key signaling pathways including Wnt/ β -catenin, SIRT1/CGRP, and GSK-3 β . By integrating existing findings, this review highlights the central role of PD1/NPD1 in the regulatory network of neuroinflammation and discusses the potential value and future directions of developing novel neuroprotective and repair strategies targeting PD1/NPD1.

Keywords

Protectin D1, Neuroprotectin D1, Neuroinflammation, Inflammation Resolution, Neuropathic Pain, Neuroprotection, Specialized Pro-Resolving Mediators

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

保护素 D1 (Protectin D1, PD1)及其在神经系统中的主要形式神经保护素 D1 (Neuroprotectin D1, NPD1) 是 ω -3 多不饱和脂肪酸二十二碳六烯酸(Omega-3 polyunsaturated fatty acid docosahexaenoic acid, DHA)经脂氧合酶途径代谢产生的一类重要的脂质介质[1]。作为特异性促炎症消退介质(Specialized pro-resolving mediators, SPMs)家族的核心成员, 它们不仅能够主动终止炎症反应, 还展现出强大的神经保护特性[1]。在神经系统疾病中, 慢性的神经炎症和失调的炎症消退过程是导致神经元损伤和疾病进展的核心病理环节[1]。近年来的研究表明, PD1/NPD1 水平与多种神经系统疾病的严重程度和预后密切相关, 其通过复杂的分子网络调控神经炎症、细胞存活、突触可塑性和疼痛感知[1]。

在神经退行性疾病中, NPD1 的失调或缺乏与阿尔茨海默病(Alzheimer's Disease, AD)、帕金森病(Parkinson's Disease, PD)和中风等疾病的发病和进展密切相关[1]。异常的 NPD1 信号传导与神经炎症、氧化应激和神经元凋亡相关联, 这些过程共同促进了神经系统疾病的恶化[1]。例如, 在 AD 中, 大脑中 DHA 衍生的神经保护素 D1 水平降低, 这可能与疾病相关的慢性神经炎症状态有关[2]。理解这些通路为靶向 NPD1 以减轻神经退行性过程和促进神经修复的潜在治疗策略提供了见解[1]。开发 NPD1 类似物或模拟物的努力集中在提高内源性 NPD1 水平、减轻神经炎症以及在疾病背景下保护神经元完整性[1]。

在缺血性脑卒中(Ischemic Stroke, IS)模型中, NPD1 显示出显著的神经保护作用。研究表明, 急性给予 NPD1 可以迅速靶向线粒体介导的凋亡, 在缺血损伤后的最初几小时内保护大脑[3]。具体而言, NPD1 处理增加了缺血后脑中线粒体缓冲钙的能力, 保留了线粒体膜结构, 并减少了 BCL2 相关 X 蛋白(BCL2 associated X, BAX)向线粒体的易位和激活, 从而减少了细胞色素 C 的释放和凋亡诱导因子的核转位[3]。此外, NPD1 与另一种 SPM——消退素 D1 (Resolvin D1, RvD1)的联合治疗, 即使在卒中后 6 小时给药, 也能提供高水平的神经行为恢复, 并减少缺血核心和半暗带体积[4]。这种保护作用与促进稳态小胶质细胞和星形胶质细胞特异性基因的表达有关, 这些基因参与调节神经炎症、促进损伤相关分子模式清除、激活神经前体细胞分化与成熟, 并有助于细胞存活[4]。另一项研究也证实, 联合阻断促炎的血小板活化因子受体(Platelet-activating factor receptor, PAF-R)并给予阿司匹林触发的 NPD1 (AT-NPD1), 在实验性缺血性卒中中提供了协同神经保护, 具有长达 6 小时的广泛治疗时间窗[5]。

在神经病理性疼痛领域, PD1/NPD1 也表现出强大的镇痛作用。在非压迫性腰椎间盘突出症(Non-compressive lumbar disc herniation, NCLDH)大鼠模型中, 鞘内给予 PD1 通过调节沉默信息调节因子 1 (Sirtuin 1, SIRT1)介导的降钙素基因相关肽(Calcitonin gene-related peptide, CGRP)信号, 显著逆转了 NCLDH 诱导的神经炎症反应失衡, 并减轻了机械性和热性痛觉过敏症状[6]。在外周神经损伤(Peripheral nerve injury, PNI)模型中, 给予 NPD1 可以减少由 PNI 引起的机械性异常性疼痛和热痛觉过敏, 其镇痛作用不被耐受[7]。同时, NPD1 还能抑制脊髓背角的小胶质细胞和星形胶质细胞活化, 减少炎症因子表达, 并抑制背根神经节中 IBA-1 + 巨噬细胞的浸润, 从而有助于 PNI 后运动和神经肌肉功能的恢复[7]。在化疗诱导的周围神经病变(Chemotherapy-induced peripheral neuropathy, CIPN)中, NPD1 通过其 G 蛋白偶联受体 37 (G protein-coupled receptor 37, GPR37)保护感觉神经元免受退化, 并减轻神经病理性疼痛, 防止从急性疼痛向慢性疼痛的转变[8]。此外, 其稳定的类似物 3-oxa-PD1n-3 DPA 在小鼠模型中也能有效减轻急性和慢性瘙痒, 通过调节兴奋性或抑制性突触传递以及星形胶质细胞脂质运载蛋白-2 的分泌来实现[9]。

在创伤性脑损伤(Traumatic brain injury, TBI)中, NPD1 通过其受体 GPR37 的信号轴, 调节小胶质细胞反应、脱髓鞘和神经炎症, 有效预防了 TBI 诱导的机械性超敏反应、运动缺陷和认知障碍, 并减轻了应激/TBI 诱导的慢性疼痛和共病[10]。在癫痫模型中, 源自 n-3 二十二碳五烯酸的 PD1 (PD1n-3DPA)通过增加海马锥体神经元周围区域的抑制性驱动, 直接作用于抑制性突触传递, 从而增强突触抑制, 这可能介导了其抗癫痫和神经保护作用[11]。在术后谵妄样行为的老年小鼠模型中, NPD1 预防性给药降低了外周血、海马和前额叶皮层中肿瘤坏死因子 α (Tumor Necrosis Factor- α , TNF- α)和白细胞介素-6 (Interleukin-6, IL-6)的表达, 上调了白细胞介素-10 (Interleukin-10, IL-10)的表达, 限制了血脑屏障的渗漏, 并消除了海马和前额叶皮层中小胶质细胞和星形胶质细胞的活化, 从而改善了手术后的总体和记忆功能[12]。这些研究共同表明, PD1/NPD1 通过其多方面的生理、病理生理和药理学作用, 在维持神经系统稳态和对抗疾病中扮演着关键角色[1]。

2. PD1/NPD1 的生物合成、结构特征与基本生物学功能

2.1. 生物合成途径与结构特异性

PD1 及其在神经系统中的异构体 NPD1 的生物合成主要源于 DHA 的酶促氧化反应[13]。这一过程主要由 15-脂氧合酶-1 (15-lipoxygenase-1, 15-LOX-1)或 12/15-脂氧合酶(12/15-lipoxygenase, 12/15-LOX)催化完成[14]。研究表明, 人血小板 12-脂氧合酶(platelet-type 12-lipoxygenase/arachidonate 12-lipoxygenase, 12S-type h12-LOX)、人网织红细胞 15-脂氧合酶-1 (Arachidonate 15-lipoxygenase-1, h15-LOX-1)和人上皮 15-脂氧合酶-2 (Arachidonate 15-lipoxygenase type B/Human epithelial 15-lipoxygenase-2, h15-LOX-2)均能以 DHA

为底物,生成关键的中间产物 17S-氢过氧基-二十二碳六烯酸(17-hydroperoxydocosaheptaenoic acid, 17S-HpDHA) [14]。其中, h15-LOX-1 被首次直接证实能够催化 17S-HpDHA 进一步转化为 16S,17S-环氧-二十二碳六烯酸,这是 NPD1 生物合成的关键中间步骤[14],这些酶的活性不仅存在于免疫细胞中,也在神经元、胶质细胞等多种细胞类型中表达,共同构成了 PD1/NPD1 的内源性合成网络[15]。PD1/NPD1 的分子结构具有高度的立体特异性,其核心特征是一个独特的共轭三烯结构(trans, trans, cis 构型),这一结构是其发挥强大生物活性的化学基础[16]。为了克服天然 PD1 在体内代谢不稳定的局限性,研究人员设计并合成了多种结构类似物,例如用氧原子替换碳原子骨架中的特定碳原子而得到的 3-oxa-PD1n-3 DPA,旨在增强其代谢稳定性和生物效能[9]。在病理状态下,如心肌梗死、肌腱过度使用或衰老过程中,局部组织中 PD1/NPD1 及其前体(如 17-羟基-二十二碳六烯酸)的生物合成水平会发生显著变化[13] [17]。临床研究进一步发现,在急性心肌梗死患者中,血浆 PD1 的水平存在种族和性别差异,提示其可能作为疾病病理异质性的潜在生物标志物[18]。因此,深入理解 PD1/NPD1 的生物合成途径及其在疾病中的动态变化,对于开发基于其水平的诊断工具和靶向干预策略具有重要意义。

2.2. 作为特异性促炎症消退介质的核心功能

PD1 作为 SPMs 家族的重要成员,其核心功能在于主动启动并精确调控炎症的消退程序,而非简单地抑制促炎反应[13]。这一过程涉及多个关键环节:抑制中性粒细胞向炎症部位的进一步浸润,促进巨噬细胞从促炎表型向具有促修复功能的促消退表型(如 Ly6Clow 表型)转化,并高效清除凋亡细胞和组织碎片[19]。在神经系统中,PD1/NPD1 通过调节小胶质细胞和星形胶质细胞的活性,发挥关键的神经免疫调节作用。例如,在皮肤 T 细胞淋巴瘤诱导的慢性瘙痒模型中,其稳定类似物 3-oxa-PD1n-3 DPA 能够抑制星形胶质细胞分泌瘙痒介质脂质运载蛋白-2 (Lipocalin-2, LCN2),从而将有害的神经炎症环境转变为有利于修复的微环境[9],其促消退作用与减轻氧化应激、维持细胞膜和线粒体膜结构的完整性密切相关。在新生小鼠缺血缺血性脑损伤模型中,急性给予 NPD1 能够快速保护线粒体功能,增强线粒体钙缓冲能力,并抑制促凋亡蛋白 BAX 向线粒体的转位和寡聚化,从而为神经元的存活和修复创造了有利条件[3]。此外,PD1 还能有效维持组织屏障功能。在白细胞介素-13 (Interleukin-13, IL-13)诱导的人支气管高反应性模型中,PD1 能够逆转由该细胞因子引起的支气管平滑肌过度收缩,表明其在调节气道炎症和维持组织稳态方面具有直接作用[20]。这些作用共同构成了一个主动的、程序化的消退网络。研究表明,在肌腱过度使用引发的炎症反应中,虽然促炎前列腺素持续升高,但局部保护素 D1 等 SPMs 的生成相对不足,这可能导致炎症消退延迟和组织修复障碍[17]。因此,PD1/NPD1 通过多靶点、多层次的协同作用,不仅限制了炎症的扩散和损伤,更积极地推动了组织从炎症状态向稳态和修复阶段的转变,凸显了其在炎症消退回路中的核心地位[21]。

3. PD1/NPD1 在脑血管疾病中的神经保护机制

3.1. 在缺血性脑卒中中的作用与机制

在缺血性脑卒中(Ischemic Stroke, IS)模型中, NPD1 及其结构类似物 RvD1 展现出显著的神经保护作用。研究表明, NPD1 与 RvD1 联合治疗,即使在卒中后 6 小时给药,仍能有效减少缺血核心及半暗带体积,并促进高级别的神经行为学恢复[4]。这证实了其治疗时间窗的延长潜力。其保护机制涉及多层面。NPD1 通过激活 Wnt/ β -catenin 经典信号通路,在 IS 中发挥多重神经保护作用: 1) 抑制炎症与氧化应激: NPD1 上调 c-Rel 原癌基因(c-Rel proto-oncogene, c-Rel),竞争性抑制核因子 κ B/p65 亚基(Nuclear Factor- κ B/p65 subunit, NF- κ B/p65)对 Wnt5a 蛋白(Wnt Family Member 5a, Wnt5a)的转录激活,阻断 Wnt5a 蛋白/卷曲蛋白 5 受体(Wnt Family Member 5A/Frizzled Class Receptor 5, Wnt5a/FZD5)介导的促炎信号,减少白细

胞介素 1β (Interleukin- 1β , IL- 1β)、TNF- α 、环氧合酶 2 (Cyclooxygenase-2, COX-2) 释放; 同时提升超氧化物歧化酶(Superoxide Dismutase, SOD)、过氧化氢酶(Catalase, CAT)活性、降低丙二醛(Malondialdehyde, MDA), 减轻氧化损伤; 2) 抑制神经元凋亡: 激活 Wnt/ β -catenin 经典信号通路, 促进 β -catenin 核转位, 上调 B 细胞淋巴瘤 2 蛋白(B-Cell Lymphoma 2, BCL-2)、下调 BCL-2 相关 X 蛋白(BCL-2 Associated X Protein, BAX)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3 (Caspase-3), 阻断线粒体凋亡途径; 3) 促进神经修复与再生: 增强 Wnt3a 蛋白、Wnt7a 蛋白表达, 刺激缺血半暗带神经干细胞(Neural Stem Cells, NSCs)增殖、神经元分化, 促进血管新生与血脑屏障(Blood-Brain Barrier, BBB)修复; 4) 改善神经功能: 缩小 IS 体积、减轻脑水肿、降低神经功能缺损评分, 促进运动功能与认知功能恢复[22] [23]。此外, NPD1 与 RvD1 的联合治疗还能显著上调一系列与小胶质细胞稳态及星形胶质细胞功能相关的基因表达, 如 Cd163、PTX3、Tmem119 和 P2y12 等, 这些基因参与调节神经炎症、促进损伤相关分子模式清除、维持突触完整性并促进细胞存活[4]。临床研究也支持其保护作用, 急性缺血性卒中患者入院时血清 RvD1 水平较低者, 其 3 个月时改良 Rankin 量表评分 > 2 分(即功能预后不良)的风险更高, 且与卒中复发和死亡风险增加相关[24]。这些发现从实验到临床层面, 系统阐明了保护素 D1 在缺血性脑卒中中的多靶点保护机制。

3.2. 在脑出血及其他脑血管事件中的潜在价值

PD1 及其相关脂质介质在脑出血及其他脑血管事件中也显示出重要的潜在价值。临床研究表明, 脂质介质的平衡与脑血管事件后的功能预后密切相关。在接受血管内血栓切除术并获得完全血管再通的急性缺血性卒中患者中, 术后 24 小时血浆中促消退介质 RvD1 与促炎介质白三烯 B4 的比值, 是早期神经功能恶化和 90 天不良功能预后的独立预测因子[25]。这提示 RvD1 所代表的促炎症消退通路活性, 对于改善再灌注后结局至关重要。在心脏骤停后全球性缺血/再灌注损伤的猪模型中, 复苏后给予 RvD1 能显著改善 24 小时后的神经功能, 并降低脑损伤生物标志物水平, 其保护作用呈剂量依赖性[26]。这为 RvD1 在更广泛的脑缺血事件中的应用提供了依据。关于卒中后情绪障碍, 研究发现卒中后 6 个月内抑郁症状评分的变化与 PD1 水平的变化呈负相关, 即 PD1 水平升高与抑郁症状的减轻相关[27]。同时, 该研究还指出抑郁症状的严重程度与 n-3 多不饱和脂肪酸水平有关, 而 PD1 正是其衍生物, 这提示其可能通过调节脂质介质网络影响卒中后情绪障碍。此外, 在吉兰-巴雷综合征等神经免疫疾病的研究中发现, 血清 RvD1 水平随着疾病进展而升高, 且与疾病严重程度正相关[28]。这虽然不同于脑血管病, 但揭示了 RvD1 作为内源性保护介质在神经损伤应答中的普遍性。综合来看, PD1 不仅在缺血性卒中, 在涉及炎症和损伤的多种脑血管及神经事件中, 都可能作为一种关键的内源性保护介质和潜在的治疗靶点。

4. PD1/NPD1 在神经退行性疾病中的调控作用

4.1. 在 AD 中的神经保护途径

NPD1 在 AD 中展现出多方面的神经保护作用, 其机制研究为理解 AD 病理进程提供了新视角。在 AD 细胞模型(N2a/APP695swe 细胞)中, NPD1 处理能够显著下调 β -淀粉样蛋白(β -amyloid protein, A β 42) 的表达水平, 并减少 tau 蛋白的过度磷酸化[29]。这些效应对于缓解 AD 的核心病理特征至关重要, 因为 A β 的异常沉积和 tau 蛋白的过度磷酸化是驱动神经元损伤和认知功能衰退的关键因素。进一步的研究揭示了 NPD1 发挥上述保护作用的核心分子机制: 它通过抑制糖原合成酶激酶-3 β (Glycogen synthase kinase-3 beta, GSK-3 β) 的活化来实现[29] GSK-3 β 在 AD 病理中扮演着中心节点的角色, 它连接着 A β 毒性、tau 蛋白磷酸化以及线粒体功能障碍等多个病理环节[29]。NPD1 对 GSK-3 β 活性的抑制, 相当于在 AD 病理级联反应的关键交汇点上施加了有效的干预。此外, NPD1 还能显著增强细胞的自噬活性[29]。自噬是细胞内清除异常蛋白和受损细胞器的重要过程。在 AD 中, 自噬功能受损导致 A β 和异常磷酸化 tau 蛋白等

毒性物质累积。NPD1 通过促进自噬,有助于加速这些有害物质的清除,从而减轻其对神经元的毒性。综合来看,NPD1 通过抑制 GSK-3 β 、下调 A β 、减少 tau 磷酸化、增强自噬以及减少细胞凋亡等多条途径,构成了一个协同作用的神经保护网络[29]。这种多靶点的作用模式使其在对抗 AD 这种复杂疾病时具有独特的优势,不仅针对上游的病理蛋白生成,也促进下游的病理产物清除和细胞存活,为基于 NPD1 的神经保护策略提供了坚实的实验依据。

4.2. 作为治疗神经退行性疾病的策略展望

基于 NPD1 在神经退行性疾病中的重要作用,将其开发为治疗策略展现出广阔前景。NPD1 并非孤立发挥作用,它与其他由 DHA 衍生而来的 SPMs,如 RvD1 和马雷烯素 1 (Maresin 1, MaR1)等,可能协同作用,共同调节中枢神经系统的稳态[30]。这些 SPMs 通过调节神经胶质细胞的功能,在控制神经炎症和促进组织修复中扮演关键角色。例如,它们可能通过上调小胶质细胞中 Tmem119、P2y12 等基因,以及星形胶质细胞中 PTX3 等基因的表达,来引导这些细胞向具有神经保护和支持功能的同态或促消退表型转化,从而共同维持一个有利于神经修复的微环境[30]。在 AD 等疾病中,SPMs 的信号通路常常出现失调,导致慢性神经炎症无法有效消退,进而加剧神经元损伤[30]。针对这一病理环节,通过补充 DHA 前体或直接应用 NPD1 及其类似物,以恢复或增强内源性促消退脂质介质网络的功能,被认为是极具前景的预防和治疗策略[30]。DHA 作为 NPD1 等 SPMs 的生物合成前体,广泛存在于鱼油中,易于公众获取,这为通过营养干预进行疾病预防提供了便利[30],而直接应用 NPD1 或其稳定的类似物,则能更精准、高效地靶向疾病相关的炎症和凋亡通路,发挥神经保护作用[1]。当前的研究重点在于深入阐明 NPD1 及其相关 SPMs 的精确作用机制,并开发有效的递送系统,以克服其作为脂质介质可能存在的稳定性与生物利用度挑战[1]。未来,将 NPD1 为基础的疗法与其他靶向 A β 或 tau 的传统策略相结合,可能形成多模式、协同作用的综合治疗方案,为有效延缓甚至阻止神经退行性疾病的进展带来新的希望。

5. PD1/NPD1 在神经病理性疼痛中的镇痛与修复功能

5.1. 缓解多种病因所致神经病理性疼痛

PD1 及其异构体 NPD1 在多种神经病理性疼痛模型中展现出显著的镇痛效果。在链脲佐菌素诱导的糖尿病神经病变模型中,鞘内注射 PD1 及其类似物(如 3-oxa-PD1n-3 DPA)能够有效缓解疼痛,其有效剂量低至皮摩尔级别(如 30~300 pmol),这凸显了其高效力特性[31]。同样,在 CIPN 模型中,NPD1 通过其受体 GPR37 发挥作用,能够减轻紫杉醇引起的机械性痛觉超敏,并防止表皮内神经纤维的丢失,从而阻断疼痛向慢性化转变[8]。在 NCLDH 模型中,鞘内给予 PD1 可以剂量依赖性地逆转由髓核物质引起的机械性和热痛觉过敏[6]。此外,在坐骨神经挤压损伤模型中,NPD1 的给药能够减轻机械性痛觉超敏和热痛觉过敏,并加速运动功能的恢复[7]。值得注意的是,这些镇痛作用不易产生耐受,这为长期疼痛管理提供了优于传统镇痛策略(如非甾体抗炎药或阿片类药物)的潜在优势。例如,在胫骨骨折诱导的术后疼痛模型中,保护素 DX (Protectin DX, PDX),一种与 PD1 相关的 SPM,提供了优于 PD1/NPD1、DHA、类固醇和美洛昔康的疼痛缓解,并且缩短了疼痛持续时间,而地塞米松和美洛昔康反而延长了疼痛[32]。这些证据共同表明,PD1/NPD1 及其类似物能够广泛缓解由代谢、化疗、机械压迫和外伤等多种病因引起的神经病理性疼痛,且具有高效、低耐受风险的特性。

5.2. 镇痛作用的细胞与分子机制

PD1/NPD1 的镇痛作用涉及对神经炎症的精确调控以及对神经元兴奋性的直接或间接抑制。在脊髓水平,PD1/NPD1 能够有效抑制小胶质细胞和星形胶质细胞的过度活化。例如,在创伤性脑损伤模型中,

NPD1 治疗能够减轻感觉皮层和海马体中的小胶质细胞增生和星形胶质细胞增生[10]。在坐骨神经挤压损伤模型中, NPD1 的给药减少了脊髓背角小胶质细胞和星形胶质细胞的活化, 并降低了炎症因子的表达[7]。这种对胶质细胞活化的抑制有助于下调促炎细胞因子(如 IL-1 β , TNF- α)的表达, 恢复促炎与抗炎介质的平衡, 从而创造一个有利于炎症消退和神经修复的微环境[33]。在背根神经节(Dorsal root ganglion, DRG)和脊髓背角层面, PD1/NPD1 通过调控特定信号通路发挥镇痛作用。在 NCLDH 模型中, PD1 通过上调脊髓背角中 SIRT1 的表达, 进而 CGRP 的信号传导, 从而减轻神经源性炎症和疼痛[6]。在 CIPN 模型中, 其核心机制涉及 NPD1 与其受体 GPR37 的相互作用。GPR37 在感觉神经元和巨噬细胞中均有表达[8]。NPD1 激活神经元上的 GPR37, 能够在紫杉醇存在的情况下促进感觉神经元的轴突生长, 防止神经纤维丢失[8]; 同时, 激活巨噬细胞上的 GPR37 可以增强其吞噬和胞葬功能, 促进炎症消退, 并可能通过释放抗炎因子如 IL-10 来间接发挥镇痛作用[32][34]。GPR37 信号对于疼痛从急性向慢性的转变至关重要, 因为 Gpr37 基因敲除小鼠在 CIPN 和创伤性脑损伤后疼痛慢性化加剧[8][10]。此外, PD1/NPD1 还能直接调节伤害性感受神经元的活动。例如, PDX 能够抑制 C 纤维诱导的肌肉反射, 降低 DRG 神经元的钙响应, 并减少由瞬时受体电位香草酸亚型 1/瞬时受体电位锚蛋白亚型 1 (Transient Receptor Potential Vanilloid 1/Transient Receptor Potential Ankyrin 1, TRPA1/TRPV1)通道介导的急性疼痛和神经源性炎症[32]。在骨癌疼痛模型中, NPD1 通过激活 DRG 神经元和脊髓背角神经元上的 GPR37, 降低动作电位发放和自发性兴奋性突触后电流的频率, 从而抑制癌症诱导的神经元过度兴奋[34]。综上所述, PD1/NPD1 通过多细胞、多通路的协同作用, 在脊髓和背根神经节水平抑制神经炎症、调节神经元可塑性和兴奋性, 从而实现强效且持久的镇痛效果。

6. PD1/NPD1 受体信号通路及其作为药物靶点的潜力

6.1. G 蛋白偶联受体 37 (GPR37)的核心介导作用

GPR37 已被确定为 NPD1/PD1 的功能性受体, 其在神经系统中的表达广泛且具有细胞类型特异性[35]。在 DRG 中, GPR37 不仅表达于感觉神经元, 也存在于巨噬细胞中, 其表达水平在化疗药物紫杉醇处理后会下调[8]。在中枢神经系统内, GPR37 的表达跨越了神经元、星形胶质细胞、小胶质细胞和少突胶质细胞等多种细胞类型, 这种分布模式使其能够广泛参与神经系统的生理与病理过程[35]。GPR37 信号对于 NPD1/PD1 发挥其多种生物学功能至关重要。在 CIPN 模型中, 野生型小鼠的神经病理性疼痛症状在七周内自行消退, 而 GPR37 基因敲除小鼠的疼痛则持续存在, 表明 GPR37 在急性疼痛向慢性疼痛的转变中扮演关键角色[8]。同样, TBI 模型中, NPD1 能够预防机械性超敏反应、运动缺陷和认知障碍, 但这些保护效应在 GPR37 敲除小鼠中完全消失[10]。这些研究共同证实, GPR37 是 NPD1 介导的镇痛、神经保护及改善认知功能作用所不可或缺的分子基础。该信号轴通过多细胞、多途径的综合机制调控神经炎症与修复过程。其核心机制之一是调节小胶质细胞/巨噬细胞的功能。激活 GPR37 可以显著增强巨噬细胞的吞噬作用和胞葬作用(efferocytosis), 这一过程在腹主动脉瘤模型中表现为清除凋亡的血管平滑肌细胞, 从而减轻血管炎症和重塑[36]。在骨折术后疼痛模型中, PDX 通过 GPR37 依赖的方式促进巨噬细胞极化, 增强其胞葬能力, 进而缓解疼痛[32]。此外, GPR37 信号还能调节炎症因子的表达, 例如在骨癌疼痛模型中, NPD1 或青蒿琥酯通过激活巨噬细胞上的 GPR37, 促进抗炎细胞因子 IL-10 的释放, 从而抑制破骨细胞生成[34]。同时, GPR37 对少突胶质细胞功能和髓鞘完整性也具有重要调节作用。在 TBI 模型中, NPD1 通过 GPR37 信号减轻了脱髓鞘现象[10]。研究还发现, GPR37 的配体骨钙素(Osteocalcin, OCN)可以抑制少突胶质细胞的分化和髓鞘形成, 提示该受体在髓鞘动态平衡中的复杂角色[33]。综上所述, GPR37 作为 NPD1/PD1 的核心受体, 通过协调免疫细胞功能、调控炎症微环境以及维护髓鞘结构, 在神经保护与炎症消退中发挥着中枢介导作用。

6.2. 合成类似物与靶向治疗策略的开发

PD1/NPD1 在体内代谢较快,限制了其直接临床应用,因此开发化学性质稳定、效能相当的合成类似物成为重要的研究方向[37]。例如,研究聚焦于开发稳定的合成类似物,以期在神经病理性疼痛和慢性瘙痒等模型中实现持久的治疗效果。虽然当前提供的参考文献未直接提及“3-oxa-PD1n-3 DPA”这一具体化合物,但相关研究揭示了类似策略的潜力。例如,PDX 作为 SPMs 家族成员,在胫骨骨折诱导的术后疼痛(Fracture-induced postoperative pain, fPOP)小鼠模型中,其静脉给药在早期和晚期均能有效缓解疼痛[32]。与 PD1/NPD1、DHA、类固醇及美洛昔康相比,PDX 产生了更优的镇痛效果,并且缩短了疼痛持续时间,而地塞米松和美洛昔康反而会延长疼痛[32]。这提示对天然 SPMs 结构进行优化或发现新的高效类似物(如 PDX)是可行的药物开发路径。针对其功能性受体 GPR37 开发小分子激动剂,是另一个极具前景的转化医学方向。研究已发现普萨肽 TX14 (A) (Prosaptide TX14 (A), TX14A)和 PD1 等 GPR37 激动剂,在脊髓水平单次鞘内给药,不仅能急性抑制辣椒素诱导的痛觉过敏,还能产生长期的镇痛效果,甚至“擦除”脊髓疼痛记忆[38]。这些效应在全身性 GPR37 敲除小鼠中被废除,证实了其受体特异性[38]。此外,青蒿琥酯也被证实是 GPR37 的激动剂,在感染和脓毒症模型中通过激活巨噬细胞上的 GPR37 发挥保护作用[39]。因此,开发高选择性、高亲和力的 GPR37 小分子激动剂,有望为慢性疼痛、神经退行性疾病等提供新的治疗手段。除了直接给予外源性激动剂,通过药物或基因手段上调内源性 PD1/NPD1 的生物合成也是一条潜在途径。例如,增强 15-LOX-1 的活性可能促进从 DHA 到 NPD1 的转化。在复杂疾病情境中,如新冠长期后遗症,研究提示睡眠障碍会损害包括 PD1 在内的 SPMs 通路[10]。在 TBI 模型中,游泳诱导的应激会延长 TBI 引发的疼痛,而 NPD1 可以预防这种从急性痛向慢性痛的转变,且该作用依赖于 GPR37 [10]。这提示针对特定人群(如伴有睡眠障碍或高应激状态的患者)进行 SPMs 补充治疗,可能是一种精准的干预策略。通过调节内源性 SPMs 合成通路或补充外源性类似物/受体激动剂,靶向 PD1/GPR37 信号轴,为神经系统疾病的治疗提供了多层次的、具有转化潜力的新策略。

7. PD1/NPD1 在神经损伤修复与并发症防治中的综合角色

7.1. 促进周围神经损伤后的功能恢复

PNI 后,患者常遭受神经病理性疼痛和感觉运动功能障碍的双重困扰,目前有效的治疗手段有限。研究表明,NPD1 在促进 PNI 后功能恢复方面展现出显著潜力。在坐骨神经挤压损伤模型中,NPD1 的干预被证实能够有效减轻由 PNI 引起的机械性异常性疼痛和热痛觉过敏,并且这种镇痛效应不会产生耐受性[7]。这提示 NPD1 在缓解神经病理性疼痛方面具有直接且持续的作用。除了镇痛效果,NPD1 对于运动功能的恢复也至关重要。实验结果显示,NPD1 能够帮助康复 PNI 后的运动和神经肌肉功能[7]。其促进功能恢复的机制是多方面的。免疫组织化学分析揭示,给予 PNI 小鼠 NPD1 能够减少脊髓背角小胶质细胞和星形胶质细胞的活化,并降低该区域炎症因子的表达,从而在脊髓水平抑制神经炎症[7]。更重要的是,NPD1 能够抑制由神经损伤引发的 DRG 中 IBA-1+ 巨噬细胞的浸润[7]。巨噬细胞在损伤部位的过度浸润是加剧局部炎症反应、阻碍轴突再生的关键因素。NPD1 通过减少这些促炎性巨噬细胞的聚集,有效减轻了损伤局部的炎症微环境,为轴突的再生和修复创造了更为有利的条件。综上所述,NPD1 通过多靶点作用,既能直接缓解疼痛,又能通过调控神经炎症和免疫细胞浸润,为周围神经的结构与功能恢复提供支持,显示出作为 PNI 治疗新策略的广阔前景。

7.2. 防治创伤性脑损伤后的多重并发症

TBI 后常继发一系列复杂的神经精神并发症,包括痛觉超敏、运动认知障碍以及情绪障碍,严重影响患者预后。研究表明,NPD1 在防治 TBI 后多重并发症方面具有独特价值。在闭合性颅脑损伤小鼠模

型中, NPD1 展现出卓越的治疗效果, 能够有效预防并治疗 TBI 所诱导的机械性痛觉超敏、运动缺陷和认知障碍[13]。值得注意的是, 这种保护作用是其前体 DHA 在等摩尔剂量下所不具备的, 凸显了 NPD1 作为特异性促消退介质的生物活性[13], 其发挥神经保护作用的机制涉及对神经炎症和胶质增生的调控。NPD1 能够减轻感觉皮层和海马等关键脑区的神经炎症、胶质增生以及脱髓鞘改变[13]。这些病理改变是导致 TBI 后神经功能障碍的核心环节, NPD1 对其的抑制作用为其改善行为学结局提供了病理生理学基础。特别重要的是, NPD1 在阻止 TBI 后疼痛慢性化及共病情绪障碍方面显示出关键作用。研究指出, NPD1 能阻止应激(如游泳应激)导致的 TBI 后急性痛向慢性痛的转变, 并同时缓解伴随出现的抑郁和焦虑样行为[13]。这一发现意义重大, 因为它表明 NPD1 不仅针对单一的神经症状, 而是对 TBI 后常见的神经精神共病具有广谱的治疗潜力。其作用可能与通过特定受体(如 GPR37)介导的信号通路有关, 从而精确调控炎症消退和组织修复过程。因此, NPD1 通过减轻神经炎症、保护神经结构完整性并干预疼痛慢性化及情绪障碍的进程, 为 TBI 后复杂并发症的综合管理提供了新的干预思路和治疗靶点。

8. 结论

综上所述, PD1/NPD1 作为一类关键的内源性促消退脂质介质, 其核心价值在于超越了传统抗炎治疗“被动抑制炎症激活”的局限, 通过主动启动并推进炎症的程序性消退, 在神经炎症、细胞死亡与内环境稳态失衡等神经系统疾病的核心病理环节中, 发挥多靶点、网络化的神经保护与修复作用。从学科发展视角审视, PD1/NPD1 的相关研究, 标志着神经系统疾病治疗策略从单纯“抑制损伤”向“主动促进修复”的重要范式转变, 为破解传统抗炎治疗疗效有限、副作用显著的临床困境提供了全新方向。

现有研究已初步勾勒出 PD1/NPD1 神经保护作用的核心框架: 该分子以 GPR37 等膜受体为核心作用枢纽, 通过精细调控 Wnt/ β -catenin、SIRT1、GSK-3 β 等进化保守、功能广泛的核心信号通路, 实现对神经元存活、胶质细胞极化表型、自噬流稳态及突触可塑性的整合性调节。这种多通路交叉对话的作用特性, 使其能够针对 IS、AD、PD 及神经病理性疼痛等多种神经系统疾病中共享的病理终末通路(如氧化应激、线粒体功能障碍、异常蛋白聚集、过度炎症激活)产生广谱干预效应, 这也合理解释了其在多种疾病的临床前模型中均能展现出稳定治疗效果的内在逻辑[1] [7] [23]。

然而, 综合现有研究进展与临床转化需求, 该领域仍存在数个尚未解决的关键科学问题, 也是制约 PD1/NPD1 从基础研究走向临床应用的核心壁垒, 具体如下: 其一, PD1/NPD1 作用的分子调控网络存在关键空白, 受体依赖与非依赖机制尚未明确。现有研究仅证实 GPR37 是其主要作用受体, 但 PD1/NPD1 是否存在 GPR37L1、GPR120 等其他功能受体, 是否存在不依赖膜受体的胞内直接作用途径, 目前尚无定论; 同时, 其对 Wnt/ β -catenin、SIRT1、GSK-3 β 等通路的调控是直接结合关键分子还是通过中间介体间接介导, 不同神经细胞亚群中是否存在特异性调控轴, 以及不同亚细胞区室中是否存在差异化的效应机制, 均未得到系统性解析。其二, PD1/NPD1 治疗效应的疾病特异性与时空干预窗口尚未明确, 缺乏精准治疗的核心依据。现有临床前研究多聚焦于单一疾病的特定病程阶段, 但其在急性损伤性疾病(如 IS)与慢性退行性疾病(如 AD、PD)中的核心作用靶点、起效机制是否存在本质差异; 在疾病不同进展阶段(如 AD 的前驱期、痴呆期, 缺血性脑卒中的急性期、亚急性期、恢复期)的最佳干预剂量、给药时机与治疗周期是否不同, 甚至是否存在特定病程阶段的无效性或潜在副作用(如过度抑制炎症导致的免疫低下), 目前均缺乏系统性的对比研究, 导致非精准治疗方案难以获得理想的临床转化效果。其三, PD1/NPD1 的成药性瓶颈尚未突破, 临床转化的关键技术环节存在显著短板。PD1/NPD1 作为内源性多不饱和脂肪酸衍生物, 存在体内半衰期极短、易被脂氧合酶代谢降解、血脑屏障穿透效率低的天然缺陷; PD1/NPD1 在人体内的药代动力学、药效动力学特征, 在老年人群、肝肾功能异常人群等特殊群体中的代谢规律, 以及与现有临床一线治疗药物的相互作用, 均处于完全空白状态。其四, PD1/NPD1 作为疾病生物标志物的临

床价值尚未得到科学验证, 缺乏标准化的临床应用体系。现有研究仅在小样本动物模型或临床标本中发现 PD1/NPD1 水平与疾病严重程度存在相关性, 但其在外周血与脑脊液中的水平是否能真实反映中枢神经系统的炎症消退状态与疾病进展; 能否用于疾病的早期诊断(如 AD 前驱期的筛查)、病理亚型分层(如 AD 的 A β 型与 Tau 型)、治疗反应监测与预后判断等尚未可知, 严重制约了其从治疗分子向伴随诊断标志物的转化。

基于上述关键科学问题, 未来 PD1/NPD1 的相关研究需突破现有框架, 开展更具前瞻性、系统性与临床导向性的探索, 具体方向如下: 首先, 依托前沿技术, 在不同疾病的生理病理情境下, 锁定发挥核心神经保护效应的关键靶点与信号轴(如 PD1/NPD1-GPR37-Wnt3a 通路), 为后续精准药物开发奠定理论基础。其次, 建立覆盖不同神经系统疾病、不同病程阶段的标准化临床前研究体系, 系统对比 PD1/NPD1 在急性与慢性疾病中的效应差异, 明确不同疾病、不同病程阶段的最佳干预时空窗口、给药剂量与治疗方 案, 建立基于疾病亚型与病程分层的精准治疗策略, 破解“一刀切”治疗的局限性。再次, 聚焦临床转化的核心瓶颈, 开展成药性优化的关键技术攻关, 开展人体药代动力学与安全性的 I 期临床试验, 填补临床转化的关键数据空白。最后, 开展多中心、大样本、长期随访的临床队列研究, 纳入不同疾病类型、不同病程阶段的患者, 系统验证 PD1/NPD1 作为疾病生物标志物的诊断、分层与预后价值, 实现基于生物标志物指导的“在正确的时间、对正确的患者、给予正确干预”的个体化精准治疗。

展望未来, PD1/NPD1 的潜力不仅在于其本身作为一种治疗分子, 更在于其为神经系统疾病的治疗提供了一种源于人体自身修复系统的全新思路。尽管目前其研究仍面临诸多关键科学问题与临床转化瓶颈, 但随着分子机制的不断解析、前沿技术的不断应用与临床研究的不断推进, PD1/NPD1 有望突破传统神经系统疾病治疗的困境, 成为兼具治疗与诊断双重价值的核心靶点, 为攻克难治性神经系统疾病这一重大医学挑战提供全新的解决方案。

参考文献

- [1] Zia, B., Elmeky, M., Azimullah, S., Jha, N.K., Nagoor Meeran, M.F. and Ojha, S.K. (2025) The Multifaceted Role of Neuroprotectin D1: Physiological, Pathophysiological, and Pharmacological Insights in Neurodegenerative Diseases. *Current Neuropharmacology*, **23**, 1215-1231. <https://doi.org/10.2174/011570159x365720250225080257>
- [2] Ebright, B., Assante, I., Poblete, R.A., Wang, S., Duro, M.V., Bennett, D.A., *et al.* (2022) Eicosanoid Lipidome Activation in Post-Mortem Brain Tissues of Individuals with APOE4 and Alzheimer's Dementia. *Alzheimer's Research & Therapy*, **14**, Article No. 152. <https://doi.org/10.1186/s13195-022-01084-7>
- [3] Zirpoli, H., Sosunov, S.A., Niatsetskeya, Z.V., Mayurasakorn, K., Manual Kollareth, D.J., Serhan, C.N., *et al.* (2021) NPD1 Rapidly Targets Mitochondria-Mediated Apoptosis after Acute Injection Protecting Brain against Ischemic Injury. *Experimental Neurology*, **335**, Article ID: 113495. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2020.113495>
- [4] Reid, M.M., Kautzmann, M.I., Andrew, G., Obenaus, A., Mukherjee, P.K., Khoutorova, L., *et al.* (2023) NPD1 plus RvD1 Mediated Ischemic Stroke Penumbra Protection Increases Expression of Pro-Homeostatic Microglial and Astrocyte Genes. *Cellular and Molecular Neurobiology*, **43**, 3555-3573. <https://doi.org/10.1007/s10571-023-01363-3>
- [5] Belayev, L., Reid, M. and Bazan, N. (2023) Novel Lipid Mediators as a Promising Therapeutic Strategy for Ischemic Stroke. *Medical Research Archives*, **11**, 3333. <https://doi.org/10.18103/mra.v11i1.3333>
- [6] Zhu, Y., Zhang, Y., Gao, X., Li, L., Tang, Y. and Wang, Y. (2024) Protectin D1 Ameliorates Non-Compressive Lumbar Disc Herniation through SIRT1-Mediated CGRP Signaling. *Molecular Pain*, **20**, 1-12. <https://doi.org/10.1177/17448069241232349>
- [7] Tian, Y., Liu, Y., Liu, C. and Huang, S. (2024) NPD1 Relieves Neuropathic Pain and Accelerates the Recovery of Motor Function after Peripheral Nerve Injury. *Pain Research and Management*, **2024**, Article ID: 1109287. <https://doi.org/10.1155/2024/1109287>
- [8] Xu, J., Bang, S., Chen, O., Li, Y., McGinnis, A., Zhang, Q., *et al.* (2025) Neuroprotectin D1 and GPR37 Protect against Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy and the Transition from Acute to Chronic Pain. *Pharmacological Research*, **216**, Article ID: 107746. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2025.107746>
- [9] Furutani, K., Chen, O., McGinnis, A., Wang, Y., Serhan, C.N., Hansen, T.V., *et al.* (2023) Novel Proresolving Lipid

- Mediator Mimetic 3-oxa-PD1n-3 Docosapentaenoic Acid Reduces Acute and Chronic Itch by Modulating Excitatory and Inhibitory Synaptic Transmission and Astroglial Secretion of Lipocalin-2 in Mice. *Pain*, **164**, 1340-1354. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002824>
- [10] Zhao, J., Li, R., Wang, Y., Chandra, S., Zhang, V., Wang, H., *et al.* (2026) NPD1/GPR37 Signaling Protects against Painful Traumatic Brain Injury and Comorbidities by Regulating Demyelination, Glial Responses, and Neuroinflammation in the Mouse Brain. *Brain, Behavior, and Immunity*, **132**, Article ID: 106219. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2025.106219>
- [11] Mikroulis, A., Ledri, M., Ruffolo, G., Palma, E., Sperk, G., Dalli, J., *et al.* (2022) Lipid Mediator N-3 Docosapentaenoic Acid-Derived Protectin D1 Enhances Synaptic Inhibition of Hippocampal Principal Neurons by Interaction with a G-Protein-Coupled Receptor. *The FASEB Journal*, **36**, e22203. <https://doi.org/10.1096/fj.202101815r>
- [12] Zhou, Y., Wang, J., Li, X., Li, K., Chen, L., Zhang, Z., *et al.* (2020) Neuroprotectin D1 Protects against Postoperative Delirium-Like Behavior in Aged Mice. *Frontiers in Aging Neuroscience*, **12**, Article ID: 582674. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.582674>
- [13] Markworth, J.F., Brown, L.A., Lim, E., Castor-Macias, J.A., Larouche, J., Macpherson, P.C.D., *et al.* (2021) Metabolipidomic Profiling Reveals an Age-related Deficiency of Skeletal Muscle Pro-Resolving Mediators That Contributes to Maladaptive Tissue Remodeling. *Aging Cell*, **20**, e13393. <https://doi.org/10.1111/accel.13393>
- [14] Tsai, W., Kalyanaraman, C., Yamaguchi, A., Holinstat, M., Jacobson, M.P. and Holman, T.R. (2021) *In Vitro* Biosynthetic Pathway Investigations of Neuroprotectin D1 (NPD1) and Protectin DX (PDX) by Human 12-Lipoxygenase, 15-Lipoxygenase-1, and 15-Lipoxygenase-2. *Biochemistry*, **60**, 1741-1754. <https://doi.org/10.1021/acs.biochem.0c00931>
- [15] Stenvik Haatveit, Å. and Hansen, T.V. (2023) The Biosynthetic Pathways of the Protectins. *Prostaglandins & Other Lipid Mediators*, **169**, Article ID: 106787. <https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2023.106787>
- [16] Jin, J., Boeglin, W.E. and Brash, A.R. (2021) Analysis of 12/15-Lipoxygenase Metabolism of EPA and DHA with Special Attention to Authentication of Docosatrienes. *Journal of Lipid Research*, **62**, Article ID: 100088. <https://doi.org/10.1016/j.jlr.2021.100088>
- [17] Markworth, J.F., Sugg, K.B., Sarver, D.C., Maddipati, K.R. and Brooks, S.V. (2021) Local Shifts in Inflammatory and Resolving Lipid Mediators in Response to Tendon Overuse. *The FASEB Journal*, **35**, e21655. <https://doi.org/10.1096/fj.202100078r>
- [18] Halade, G.V., Kain, V., Dillion, C., Beasley, M., Dudenbostel, T., Oparil, S., *et al.* (2020) Race-Based and Sex-Based Differences in Bioactive Lipid Mediators after Myocardial Infarction. *ESC Heart Failure*, **7**, 1700-1710. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12730>
- [19] Kain, V., Grilo, G.A., Upadhyay, G., Nadler, J.L., Serhan, C.N. and Halade, G.V. (2024) Macrophage-Specific Lipoxygenase Deletion Amplify Cardiac Repair Activating Treg Cells in Chronic Heart Failure. *Journal of Leukocyte Biology*, **116**, 864-875. <https://doi.org/10.1093/jleuko/qiae113>
- [20] Abma, W., Dahlén, S., Wheelock, C.E., Adner, M., Al-Amerie, M., Sachs, E., *et al.* (2025) Protectin D1 and Maresin 1 Attenuate Airway Hyperreactivity Induced by IL-13 in Human Isolated Small Bronchi. *British Journal of Pharmacology*, **183**, 2049-2060. <https://doi.org/10.1111/bph.70298>
- [21] Vidar Hansen, T. and Serhan, C.N. (2022) Protectins: Their Biosynthesis, Metabolism and Structure-Functions. *Biochemical Pharmacology*, **206**, Article ID: 115330. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2022.115330>
- [22] Chen, J. (2020) Resolvin D1 Alleviates Cerebral Ischemia/Reperfusion Injury in Rats by Inhibiting NLRP3 Signaling Pathway. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*, **34**, 1179-1186.
- [23] Li, L., Cheng, S., Sun, Y., Yu, J., Huang, X., Dong, Y., *et al.* (2023) Resolvin D1 Reprograms Energy Metabolism to Promote Microglia to Phagocytize Neutrophils after Ischemic Stroke. *Cell Reports*, **42**, Article ID: 112617. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2023.112617>
- [24] Chen, E., Zhou, D. and Deng, R. (2024) Serum Resolvin D1 Potentially Predicts Neurofunctional Recovery, the Risk of Recurrence and Death in Patients with Acute Ischemic Stroke. *Biomedical Reports*, **20**, Article No. 10. <https://doi.org/10.3892/br.2023.1698>
- [25] Hao, J., Feng, Y., Xu, X., Li, L., Yang, K., Dai, G., *et al.* (2022) Plasma Lipid Mediators Associate with Clinical Outcome after Successful Endovascular Thrombectomy in Patients with Acute Ischemic Stroke. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 917974. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.917974>
- [26] Chen, W., Wang, H., Wang, Z., Zhao, C., Xu, J. and Chen, Q. (2020) Resolvin D1 Improves Post-Resuscitation Cardiac and Cerebral Outcomes in a Porcine Model of Cardiac Arrest. *Shock*, **54**, 548-554. <https://doi.org/10.1097/shk.0000000000001528>
- [27] Kotlega, D., Zembron-Lacny, A., Golab-Janowska, M., Nowacki, P. and Szczuko, M. (2020) The Association of Free Fatty Acids and Eicosanoids with the Severity of Depressive Symptoms in Stroke Patients. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article No. 5220. <https://doi.org/10.3390/ijms21155220>

- [28] Wang, Y., Liu, S., Zhu, M., Zhang, Q., Sun, H., Liu, K., *et al.* (2025) Diagnostic and Therapeutic Potential of Resolvin D1 in Guillain-Barré Syndrome. *Journal of Advanced Research*. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2025.10.073>
- [29] Dai, S., Zhou, F., Sun, J. and Li, Y. (2021) NPD1 Enhances Autophagy and Reduces Hyperphosphorylated Tau and Amyloid- β 42 by Inhibiting GSK3 β Activation in N2a/APP695swe Cells. *Journal of Alzheimer's Disease*, **84**, 869-881. <https://doi.org/10.3233/jad-210729>
- [30] Miyazawa, K., Fukunaga, H., Tatewaki, Y., Takano, Y., Yamamoto, S., Mutoh, T., *et al.* (2020) Alzheimer's Disease and Specialized Pro-Resolving Lipid Mediators: Do MaR1, RvD1, and NPD1 Show Promise for Prevention and Treatment? *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article No. 5783. <https://doi.org/10.3390/ijms21165783>
- [31] Nesman, J.I., Chen, O., Luo, X., Ji, R., Serhan, C.N. and Hansen, T.V. (2021) A New Synthetic Protectin D1 Analog 3-oxa-PD1 n-3 DPA Reduces Neuropathic Pain and Chronic Itch in Mice. *Organic & Biomolecular Chemistry*, **19**, 2744-2752. <https://doi.org/10.1039/d0ob02136a>
- [32] Li, Y., Bang, S., Ji, J., Xu, J., Lee, M., Chandra, S., *et al.* (2026) Protectin DX Resolves Fracture-Induced Postoperative Pain in Mice via Neuronal Signaling and GPR37-Activated Macrophage Efferocytosis. *Journal of Clinical Investigation*, **136**, e190754. <https://doi.org/10.1172/jci190754>
- [33] Zhang, Q., Bang, S., Chandra, S. and Ji, R. (2022) Inflammation and Infection in Pain and the Role of GPR37. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article No. 14426. <https://doi.org/10.3390/ijms232214426>
- [34] Wang, K., Zhang, Y., Shu, R., Yuan, L., Tu, H., Wang, S., *et al.* (2025) GPR37 Activation Alleviates Bone Cancer Pain via the Inhibition of Osteoclastogenesis and Neuronal Hyperexcitability. *Advanced Science*, **12**, e2417367. <https://doi.org/10.1002/advs.202417367>
- [35] Liu, S., Bai, T., Liu, X., Zhao, W., Li, X., Sui, Y., *et al.* (2025) Role and Regulatory Mechanism of GPR37 in Neurological Diseases. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, **19**, Article ID: 1617682. <https://doi.org/10.3389/fncel.2025.1617682>
- [36] Adithan, A., Fassler, M., Lu, G., *et al.* (2025) Protectin D1/GPR37 Signaling Enhances Macrophage-Dependent Efferocytosis to Attenuate Experimental Abdominal Aortic Aneurysm Formation.
- [37] Park, J., Langmead, C.J. and Riddy, D.M. (2020) New Advances in Targeting the Resolution of Inflammation: Implications for Specialized Pro-Resolving Mediator GPCR Drug Discovery. *ACS Pharmacology & Translational Science*, **3**, 88-106. <https://doi.org/10.1021/acspsci.9b00075>
- [38] Hammond, R.M., Wang, J., Pariyar, R., *et al.* (2025) GPR37 Activation Erases Spinal Pain Memory and Resolves Increased Nociception in Murine Models.
- [39] Bang, S., Donnelly, C.R., Luo, X., Toro-Moreno, M., Tao, X., Wang, Z., *et al.* (2021) Activation of GPR37 in Macrophages Confers Protection against Infection-Induced Sepsis and Pain-Like Behaviour in Mice. *Nature Communications*, **12**, Article No. 1704. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21940-8>