

线粒体甲酰肽调节中性粒细胞炎症反应功能的研究进展

杨霞

中国人民解放军中部战区总医院肾脏病科, 湖北 武汉

收稿日期: 2026年8月17日; 录用日期: 2026年9月11日; 发布日期: 2026年9月17日

摘要

线粒体甲酰肽(mitochondrial Formyl Peptides, mtFPs)是线粒体DNA编码蛋白的裂解产物。细胞受损后, mtFPs作为内源性损伤相关分子模式(Damage-Associated Molecular Patterns, DAMPs)被释放, 并被表达甲酰肽受体(Formyl Peptide Receptors, FPRs)的中性粒细胞识别。本文系统综述了mtFPs的释放机制、FPR1和FPR2介导的识别与信号转导, 以及mtFPs对中性粒细胞趋化、钙信号、呼吸爆发、吞噬、中性粒细胞胞外诱捕网形成和黏附等功能的调节作用。近年研究发现, mtFPs通过FPRs对中性粒细胞炎症反应发挥双向调节作用——低浓度(10~100 nM) mtFPs可引导中性粒细胞定向迁移至损伤部位并清除坏死组织, 而高浓度(>1 μ M) mtFPs则导致同源受体脱敏和中性粒细胞功能障碍; 同时, mtFPs诱导的中性粒细胞脱敏可增加继发感染风险。靶向FPRs的激动剂与拮抗剂以及清除循环mtFPs的固定化抗体疗法已显示出治疗潜力。进一步阐明mtFPs调控中性粒细胞功能的分子机制, 可为无菌性炎症相关疾病的治疗提供新靶点和新策略。

关键词

线粒体甲酰肽, 中性粒细胞, 无菌性炎症, 甲酰肽受体, 损伤相关分子模式, 趋化作用, 活性氧

Research Progress on the Regulation of Neutrophil Inflammatory Functions by Mitochondrial Formyl Peptides

Xia Yang

Department of Nephrology, Central Theater Command General Hospital, PLA, Wuhan Hubei

Received: August 17, 2026; accepted: September 11, 2026; published: September 17, 2026

文章引用: 杨霞. 线粒体甲酰肽调节中性粒细胞炎症反应功能的研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(9): 1916-1924.
DOI: 10.12677/acm.2026.1693235

Abstract

Mitochondrial formyl peptides (mtFPs) are cleavage products of proteins encoded by mitochondrial DNA. Upon cell injury, mtFPs are released as endogenous damage-associated molecular patterns (DAMPs) and recognized by neutrophils expressing formyl peptide receptors (FPRs). This review systematically summarizes the release mechanisms of mtFPs, FPR1- and FPR2-mediated recognition and signaling, and the regulatory effects of mtFPs on neutrophil chemotaxis, calcium signaling, respiratory burst, phagocytosis, neutrophil extracellular trap formation, and adhesion. Recent studies have revealed that mtFPs exert bidirectional regulatory effects on neutrophil inflammatory responses via FPRs: low concentrations (10~100 nM) of mtFPs guide neutrophils to injury sites for clearance of necrotic tissues, whereas high concentrations (>1 μ M) induce homologous receptor desensitization and neutrophil dysfunction. Meanwhile, mtFP-induced neutrophil desensitization increases the risk of secondary infections. FPR-targeted agonists and antagonists, as well as immobilized antibody-based therapies for clearing circulating mtFPs, have shown therapeutic potential. Further elucidation of the molecular mechanisms underlying mtFP-mediated regulation of neutrophil functions may provide novel therapeutic targets and strategies for sterile inflammatory diseases.

Keywords

Mitochondrial Formyl Peptides, Neutrophils, Sterile Inflammation, Formyl Peptide Receptors, Damage-Associated Molecular Patterns, Chemotaxis, Reactive Oxygen Species

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

线粒体甲酰肽(mitochondrial Formyl Peptides, mtFPs)是由线粒体 DNA 编码蛋白的裂解产物。细胞受到损伤后, mtFPs 作为一种内源性的损伤相关分子模式(Damage-Associated Molecular Patterns, DAMPs)被释放, 通过与中性粒细胞表面的甲酰肽受体结合, 刺激中性粒细胞活化, 进而影响中性粒细胞的趋化、钙稳态调节、活性氧(Reactive Oxygen Species, ROS)生成、吞噬以及中性粒细胞胞外诱捕网(Neutrophil Extracellular Traps, NETs)产生等生理病理过程。目前研究显示, 中性粒细胞表达两种甲酰肽受体(Formyl Peptide Receptors, FPRs), 即 FPR1 和 FPR2, 不同的 mtFPs 对不同受体的识别具有选择性[1]。在机体发生严重创伤包括压伤、骨折、烧伤等时, 损伤组织细胞释放大量 mtFPs, 可引发中性粒细胞介导的炎症反应。近年来, mtDAMPs 在创伤后全身炎症反应综合征(Systemic Inflammatory Response syndrome, SIRS)发生发展中的作用日益受到关注[2]。因此, 阐明 mtFPs 调节中性粒细胞炎症反应功能的机制, 对于深入理解中性粒细胞参与的免疫相关疾病发病机制具有重要意义。本文主要就 mtFPs 对中性粒细胞炎症反应功能的调节机制进行综述。

2. 细胞损伤与线粒体甲酰肽的释放

线粒体是真核细胞维持正常生命活动所必需的细胞器, 参与能量代谢、钙稳态调节、ROS 生成及细胞凋亡等多种重要生命活动。线粒体是一种与细菌结构相似的细胞器, 其 DNA 呈双链环状结构, 与真核

细胞核 DNA 明显不同。线粒体中约有 1200 种蛋白质, 但仅有 13 种由线粒体 DNA 编码。所有真核细胞核基因编码蛋白质的起始氨基酸为甲硫氨酸, 而 mtDNA 编码的 13 种蛋白质起始氨基酸均为 N-甲酰甲硫氨酸, 因而被称为 mtFPs, 这一点与细菌来源的蛋白质高度相似[3]。在无组织应激或损伤的情况下, 这些结构类似细菌蛋白的 mtFPs 被隔离在线粒体内。一旦因组织损伤导致细胞死亡, 线粒体内容物外漏, 即被机体免疫系统识别。

临床报道, 在严重创伤(包括压伤、骨折、烧伤等)患者中可检测到大量 mtFP 释放[4]。动物实验亦发现, 失血性休克大鼠血浆中 mtFP 浓度升高, 并可诱导脓毒症样综合征和心血管衰竭[5]。在急性呼吸窘迫综合征(Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS)患者的支气管肺泡灌洗液和血清样本中, mtFP 水平均升高[6]。另有研究发现, 严重创伤患者血清中 ND6 (NADH dehydrogenase subunit 6)浓度较健康人显著升高[7]。上述研究表明, mtFPs 的释放主要来源于损伤坏死细胞。

近年来的研究进一步揭示了 mtDAMPs 在创伤后 SIRS 中的重要作用。Ye 等[2]的系统综述指出, 创伤后释放的 mtDAMPs 包括线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA)和 mtFPs, 可通过多种炎症信号通路激活炎症反应。与病原体相关分子模式(Pathogen-Associated Molecular Patterns, PAMPs)引起的感染性 SIRS 不同, 创伤诱导的 SIRS 主要由 DAMPs (含 mtDAMPs)介导。值得注意的是, mtDAMPs 不仅在创伤后早期引发炎症反应, 还在创伤后的免疫抑制中发挥作用——线粒体来源的 DAMPs 可直接抑制中性粒细胞的抗菌功能, 包括 ROS 生成、脱颗粒、NETs 形成及促炎细胞因子产生。这种既能激活炎症又能诱导免疫抑制的双重作用, 使 mtFPs 在创伤后炎症调控中扮演着更为复杂的角色。

3. 中性粒细胞对线粒体甲酰肽的识别

3.1. 甲酰肽受体途径

中性粒细胞是人血液中最丰富的白细胞, 负责清除病原微生物和受损组织, 但其过度活化也可能导致正常组织损伤。FPRs 是 G 蛋白偶联受体(G protein-Coupled Receptors, GPCRs)超家族的成员, 最初发现于中性粒细胞。人类 FPR 家族包含三个成员: FPR1、FPR2/ALX 和 FPR3, 其中 FPR1 和 FPR2 在中性粒细胞上表达[8]。不同 mtFPs 对中性粒细胞激活的效力各不相同, 且与中性粒细胞结合的受体亦不同[1]。

中性粒细胞表达的 GPCRs 在清除病原体、炎症损伤、炎症消退及组织修复中起关键作用[9]。细菌和线粒体蛋白质合成过程中形成的 N-甲酰化肽被 FPRs 识别, 从而调节中性粒细胞功能。Dahlgren 等[9]的研究指出, 短肽主要激活 FPR1, 较长肽则主要激活 FPR2。这些受体的激活可诱导 NADPH 氧化酶产生 ROS。

3.1.1. FPR1

FPR1 最初在人和兔的中性粒细胞上被发现[10][11]。FPR1 与甲酰肽结合后影响中性粒细胞趋化、脱颗粒、呼吸爆发和吞噬等多种功能[12]。FPR1 在无菌性急性炎症疾病发病机制中的作用日益受到重视。FPR1 的合成发生于中性粒细胞成熟晚期, 随后受体储存于嗜天青颗粒和分泌小泡中。静息状态下中性粒细胞表面 FPR1 呈基础水平表达, 在多种炎症刺激下迅速上调。

McDonald 等[13]通过转盘式共聚焦活体显微镜观察小鼠肝脏局部热损伤引起的局灶性肝坏死模型, 发现含甲酰肽的线粒体 DAMPs 可通过 FPR1 发出信号, 引导中性粒细胞趋化。体外实验中, 用抑制性抗体或选择性拮抗剂环孢素 H (cyclosporin H, CsH)阻断 FPR1 可显著减弱中性粒细胞对坏死细胞的趋化性。体内实验中, CsH 处理或 FPR1 遗传缺陷的 LysM-eGFP 小鼠中性粒细胞在坏死区域内呈无方向性随机迁移[13]。过去认为 FPR1 的配体仅限于甲酰化肽, 但后续研究发现非甲酰化肽(如组织蛋白酶 G、膜联蛋白 A1)亦可激活 FPR1 [12]。

3.1.2. FPR2

FPR2 与 FPR1 氨基酸序列一致性达 69%，具有显著同源性。尽管存在巨大相似性，二者具有截然不同的信号传导途径。FPR2 可被多种内源性脂质和肽类激动剂激活，产生促炎或抗炎反应，具体取决于激动剂性质及识别受体位点[14] [15]。血清淀粉样蛋白 A 与 FPR2 结合可诱导促炎反应，导致中性粒细胞 NF- κ B 活化、细胞因子释放、向炎症部位募集增加及中性粒细胞寿命延长[16] [17]。FPR2 相较于 FPR1 能识别更长的肽段。中性粒细胞 FPR2 与 fMLF (N-甲酰甲硫氨酸 - 亮氨酸 - 苯丙氨酸) 以低亲和力结合，但有研究报道线粒体来源的甲酰肽比 fMLF 更能有效激活 FPR2 [18]。FPR2 与甲酰肽的结合亲和力主要由肽的 C 端电荷决定，与 FPR1 的 N 端依赖性不同[12]。

MCT-2 (mitocryptide-2) 是第一种从哺乳动物中分离出的 mtFP，来源于线粒体 DNA 编码的细胞色素 B 蛋白。研究报道 MCT-2 可有效诱导外周中性粒细胞及 HL-60 (人早幼粒白血病细胞) 分化的中性粒细胞迁移和激活，并通过与 FPR2 结合促进 ERK1/2 磷酸化和细胞内 Ca^{2+} 浓度升高[19]。此外，mtFPs ND4 和 ND5 可选择性地激活中性粒细胞 FPR2，诱导 NADPH 氧化酶介导的超氧化物生成[1]。在某些疾病中，FPR2 与细胞增殖和迁移相关[20]。近期研究表明，FPR2 在减轻脑损伤和促进神经再生方面具有重要作用[21]。

近年来，FPR2 在缺血 - 再灌注损伤 (Ischemia-Reperfusion Injury, IRI) 中的作用受到广泛关注。Cao 等[22] 发表在《Cellular & Molecular Biology Letters》的研究发现，肾脏 IRI 急性期 FPR2 主要被 mtFPs 激活，通过 ERK1/2 通路介导中性粒细胞迁移和 ROS 生成，从而加剧肾脏损伤。该研究通过合成 mtFPs 并刺激大鼠原代中性粒细胞，结合特异性 FPR 家族拮抗剂 WRW₄，验证了 FPR2-mtFPs-ERK 通路在 IRI 中的关键作用[22]。这一发现为理解 mtFPs 在无菌性炎症器官损伤中的作用提供了新的机制层面的证据。FPR2 作为治疗靶点的潜力日益受到重视[5]。

3.2. 非甲酰肽受体途径

线粒体内存在脱甲酰基酶，可脱去线粒体肽的甲酰基，但该酶不能去除所有肽的甲酰基，线粒体内甲酰化肽和非甲酰化肽维持一定平衡，其机制尚不明确[12]。非甲酰化肽亦在细胞死亡时被动释放，是否具有类似甲酰化肽的固有免疫激活作用有待研究。已有研究从猪心脏中发现了非甲酰化的线粒体隐肽——MCT-1 (mitocryptide-1)，该肽来源于细胞色素 c 氧化酶亚基 VIII，可激活中性粒细胞，但与甲酰化肽不同的是，它不通过 FPR 直接激活 Gi 蛋白。这一发现表明，除了经典的 FPR 通路外，线粒体来源的肽类物质可能还存在非 FPR 依赖的中性粒细胞激活途径。此外，线粒体 DNA 本身也可通过 TLR9 通路激活中性粒细胞，与 mtFPs 共同构成 mtDAMPs 的复杂调控网络。这些非甲酰肽受体途径的存在，提示 mtFPs 相关的中性粒细胞调控机制可能比目前已知的更为复杂，值得进一步深入研究[23]。

4. 线粒体甲酰肽对中性粒细胞炎症反应功能的调节

4.1. 甲酰肽与中性粒细胞钙稳态调节

中性粒细胞内游离钙浓度变化是多种生理功能的基础。Raouf 等[24] 提取小鼠线粒体可溶性内容物刺激中性粒细胞，发现线粒体可溶物可促进中性粒细胞钙离子释放，并通过 FPR1 触发钙离子内流。其他研究亦证实 mtFPs 激活中性粒细胞可引起细胞内钙离子浓度升高[25]。Rabiet 等[18] 利用稳定表达 FPR、FPRL1 和 FPRL2 的 HL-60 细胞，研究不同合成 mtFP 衍生物触发细胞内钙离子升高的能力，发现人线粒体 ND6 能有效激活 FPR1 和 FPR2，诱导细胞内钙离子增加。

近年研究进一步揭示了该机制在脓毒症中的临床意义。Kwon 等[26] 发表于《Journal of Leukocyte Biology》的研究发现，脓毒性休克恢复期，循环中的线粒体 N-甲酰肽通过占据中性粒细胞膜 FPR1，抑制

胞质钙离子依赖的二次细菌反应,使患者易发生继发感染。体外模型系统中,去除 mtFPs 可恢复此前被抑制的中性粒细胞 FPR1 介导的钙离子通量和趋化功能[26]。这一发现为脓毒症恢复期继发感染的防治提供了新思路。

4.2. 线粒体甲酰肽对中性粒细胞的趋化作用

中性粒细胞通过化学趋化因子的引导定向迁移至感染或受损组织部位,清除病原微生物或坏死细胞,这是中性粒细胞的核心功能。早在 1995 年即有报道,源自鼠 NADH 脱氢酶亚基 1 的 mtFP 对兔中性粒细胞具有趋化性。后续研究显示,人 ND4 (fMLKLIV)、ND6 (fMMYALF)和细胞色素 c 氧化酶亚基 I (fMFA-DRW)的 N 末端对应 N-甲酰化六肽亦能刺激表达 FPR1 和 FPR2 的 HL-60 细胞发生 Ca^{2+} 动员[18]。细胞实验中,mtFP fMMYALF (ND6)对 HL-60 细胞的趋化作用呈钟形剂量依赖性[19],为 mtFP 介导的中性粒细胞趋化作用提供了有力证据。

动物模型研究亦证实,小鼠线粒体可溶性内容物对中性粒细胞具有趋化作用[24],且趋化浓度呈钟形曲线,提示高浓度激动剂可导致同源受体下调。进一步研究发现,趋化作用主要依赖 FPR1, CsH 阻滞 FPR1 可显著抑制趋化作用[13]。提示 mtFPs 与 FPR1 结合参与了中性粒细胞趋化。

在对乙酰氨基酚肝损伤小鼠模型中,mtFPs 可引导中性粒细胞到达肝脏坏死部位。使用 FPR1 拮抗剂可阻断中性粒细胞浸润,显著减轻肝脏炎症反应[13],提示 mtFPs 通过 FPR1 募集中性粒细胞,为肝损伤抗炎治疗提供了新思路。mtFPs 与 mtDNA 对中性粒细胞释放 IL-8 具有协同效应[6],IL-8 作为一种强趋化剂,表明 mtFPs 可间接增强中性粒细胞趋化性。

mtFPs 在将中性粒细胞吸引至创伤部位的同时,抑制中性粒细胞对其他趋化因子 LTB_4 (白三烯 B_4)和 $\text{GRO}\alpha$ (生长调节致癌基因- α)的反应[4]。mtFP 孵育的中性粒细胞对 LTB_4 敏感性降低,创伤后原发感染后继发感染风险增加。mtFPs 既能激活中性粒细胞,又能使其脱敏。Kaczmarek 等[4]的研究进一步表明,mtFPs 可通过同源和异源脱敏使 GPCR 内化,抑制中性粒细胞对其他趋化信号的反应。值得注意的是,FPR1 的阻断可同时减轻 SIRS 并保护宿主免受创伤后继发感染[4]。创伤后 mtDAMPs 诱导的中性粒细胞功能抑制与继发感染关系密切:mtFPs 通过激活 G 蛋白偶联受体激酶 2 (G protein-coupled Receptor Kinase 2, GRK2)使 GPCR 内化并抑制趋化,mtDNA 则通过 TLR9 以非经典途径抑制趋化、吞噬和杀菌功能[2]。2023 年的一篇观点文章亦指出,组织损伤释放的 mtFPs 在严重损伤后继发医院获得性肺炎的发生中起重要作用[27]。这些发现共同揭示了 mtFPs 在创伤后引导中性粒细胞到达损伤部位、同时抑制其对其他趋化信号反应的双重调控作用。

4.3. 甲酰肽刺激中性粒细胞的呼吸爆发

中性粒细胞呼吸爆发在炎症反应中发挥重要作用,NADPH 氧化酶参与超氧阴离子和 ROS 的形成。ROS 在宿主防御和炎症反应中发挥双重作用——清除感染微生物的同时可能损伤正常组织。mtFPs 可诱导中性粒细胞 NADPH 氧化酶产生 ROS [9]。组织 IRI 过程中,中性粒细胞通过 NADPH 氧化酶活化产生大量 ROS,参与氧化应激并进一步招募中性粒细胞,扩大炎症反应,导致组织损伤。Raoof 等[24]在大鼠模型中发现,线粒体内容物可诱导中性粒细胞呼吸爆发,产生大量 ROS。FPR1 拮抗剂可抑制 mtFP 诱导的 ROS 生成。mtFPs 通过 p38 和 ERK1/2 通路激活中性粒细胞并促进 ROS 生成。

2024 年 Dahlgren 等[9]阐述了中性粒细胞 GPCRs 调节超氧阴离子释放的信号机制,指出 FPR1 和 FPR2 虽结构相似,但在激活 NADPH 氧化酶产生 ROS 方面存在重要差异,FPR1 信号通过 RhoA/ROCK 通路增强 NADPH 氧化酶活性,而 FPR2 则通过 RhoA/ROCK 联合细胞骨架相关系统下调 NADPH 氧化酶活性,受体间的交互作用在炎症调控中具有重要意义。FPR2 被 mtFPs 激活后通过 ERK 通路刺激中性

粒细胞促炎反应并加剧 IRI 的研究[22], 进一步证实了 mtFP-FPR2-ROS 轴在无菌性炎症器官损伤中的关键作用。

4.4. 甲酰肽对中性粒细胞脱颗粒功能的影响

中性粒细胞通过脱颗粒释放储存在嗜天青颗粒(初级颗粒)、特异性颗粒(次级颗粒)和明胶酶颗粒中的多种效应分子, 参与病原体清除和组织损伤。 β -己糖苷酶(β -hexosaminidase)是嗜天青颗粒中含量丰富的酶类, 其释放是中性粒细胞脱颗粒的标志物, 而非吞噬作用的直接指标。Marutani 等发现, 来源于细胞色素 c 氧化酶亚基 I 和 NADH 脱氢酶亚基 4、5、6 的四种 mtFPs 不仅能有效诱导 HL-60 细胞迁移, 还能诱导 HL-60 细胞释放 β -己糖苷酶。MCT-2 及其人同源物 hMCT-2 亦可诱导 HL-60 细胞分化的中性粒细胞样细胞及人外周血中性粒细胞释放 β -己糖苷酶。研究发现 FPR1 特异性拮抗剂 POL7200 对中性粒细胞的细菌吞噬功能无显著影响, 而高浓度(10 μ M) CsH 对吞噬的抑制作用可能源于其脱靶效应。这一发现提示, mtFPs 通过 FPR1 对中性粒细胞功能的调控——包括脱颗粒与吞噬——可能存在配体特异性和浓度依赖性的差异, 其具体机制尚待进一步研究。

4.5. 甲酰肽对中性粒细胞 NETs 释放的影响

中性粒细胞胞外诱捕网(NETs)是一种细胞外抗微生物防御机制, 可防止病原体传播。NETs 不仅具有杀菌作用, 在非感染性疾病中也发挥重要作用。Hazeldine 等[7]发现, 创伤后线粒体来源的 DAMPs 可抑制中性粒细胞 NETs 形成, 影响中性粒细胞杀菌能力, 导致继发感染。mtDAMPs 预处理健康受试者中性粒细胞可减少 NETs 生成, 该效应与 N-甲酰肽介导的 AMP 活化蛋白激酶(AMP-activated protein Kinase, AMPK)活化有关。

近年研究进一步揭示了 mtDAMPs 对 NETs 的调控作用。2025 年的一项研究发现, N-甲酰甲硫氨酸(fMet)作为 FPR1 的内源性激动剂, 通过 FPR1/HIF-1 α 信号通路促进中性粒细胞 NETosis, 从而促进脓毒症诱导的心肌病进展。该研究鉴定出 fMet 可作为脓毒症诱导心肌病的诊断标志物和治疗靶点[28]。这一发现表明, mtFPs 在某些病理条件下可直接诱导 NETs 形成, 与创伤条件下 mtDAMPs 抑制 NETs 的效应形成对比, 提示 mtFPs 对 NETs 的调控可能取决于具体的病理生理环境。mtFPs 在炎症疾病中 NETs 释放的双向调控作用尚待进一步研究。

4.6. 甲酰肽对中性粒细胞黏附功能的影响

无菌性炎症时, 激活的中性粒细胞在趋化因子作用下迁移至炎症部位, 迁移过程包括滚动、激活和黏附。黏附通过中性粒细胞 L 选择素与内皮细胞 P 选择素和 E 选择素相互作用实现, 中性粒细胞黏附于毛细血管内皮细胞, 增加血管内皮通透性, 导致间质水肿, 加重炎症反应。中性粒细胞与内皮细胞的相互作用在炎症疾病发生发展中起重要作用。

严重烧伤时, 大量中性粒细胞黏附于血管内壁, 导致严重脏器损伤。烧伤可导致机体大量释放 mtFPs。释放的 mtFPs 可通过中性粒细胞介导内皮细胞通透性变化。Sun [29]等发现, 系统性炎症过程中 mtFPs 可能增加内皮细胞通透性。Sun [30]等发现, 活化的中性粒细胞可使内皮细胞通透性增强, mtFPs 可激活中性粒细胞间接影响内皮通透性。因此, 抑制 mtFPs 对中性粒细胞的激活, 可能改善内皮通透性增加导致的过度炎症反应。

5. 关于 FPR 拮抗剂与激动剂的研究

FPR 靶向药物的研发为炎症疾病治疗提供了新切入点。FPR1 拮抗剂环孢素 H 衍生物已申请专利。非甾体抗炎药吡罗昔康通过抑制环氧酶介导抗炎作用, 研究发现其可抑制甲酰肽与 FPR1 结合诱导的

中性粒细胞超氧化物产生,从而减轻炎症反应。丙泊酚作为一种广泛使用的静脉麻醉剂,可调节免疫炎症反应,显著降低 fMLF 激活的人中性粒细胞超氧化物生成、弹性蛋白酶释放和趋化性。从多花山竹子、厚朴酚等中药提取的 FPR 拮抗剂能竞争性抑制甲酰肽诱导的中性粒细胞活化,为由 FPR1 介导的炎症疾病患者提供了新选择。

近年来, FPR1/FPR2 作为炎症性疾病治疗靶点的研究取得重要进展。2024 年 Yi 等[31]系统回顾了过去 20 年小分子 FPR1/FPR2 激动剂的药物化学进展,指出 FPR1/FPR2 激动作用可促进炎症消退,日益受到学术界和工业界关注。以 FPR2 为靶点的治疗策略亦日益受到重视[5]。

2025 年多项 FPR1 拮抗剂研究取得新进展。一项研究发现,来自曲霉真菌的次级代谢产物丁内酯 I (butyrolactone I)可有效阻断中性粒细胞 FPR1,减轻 ARDS 的严重程度[32]。另一项研究通过基于结构的虚拟筛选鉴定出 FPR1 抑制剂 668429,该化合物在体外实验中有效抑制了 FPR1 介导的中性粒细胞功能,包括 ROS 产生、脱颗粒和整合素表达[33]。此外, FPR1 敲除或拮抗剂治疗可通过抑制炎症反应保护小鼠免受脓毒症致死[34]。在中枢神经系统领域,一种可穿透血脑屏障的小分子 FPR1 拮抗剂 T0080 可减轻自身免疫反应和轴突变性,提示 FPR1 信号是多发性硬化进展的潜在机制,拮抗 FPR1 可能成为一种治疗策略[35]。

尤为值得关注的是, Kwon 等[26]开发了一种基于固定化抗体的新型疗法清除循环中线粒体 N-甲酰肽。该研究将蛋白 A/琼脂糖与针对最强效人线粒体 N-甲酰肽趋化因子的特异性抗体结合,制备了基于磁珠的抗线粒体 N-甲酰肽抗体鸡尾酒,成功从脓毒性休克血浆中清除了活性 mtFPs。更重要的是,该治疗显著恢复了继发感染脓毒性休克患者中性粒细胞的趋化和杀菌功能。通过清除循环 mtFPs,阻止 mtFP 与 FPR1 相互作用,恢复钙离子依赖的中性粒细胞抗菌功能,有助于预防脓毒症恢复期患者发生二次院内感染。

此外,2024 年的一项研究发现,血清线粒体编码的 ND6 和膜联蛋白 A1 可作为脓毒症危重患者死亡率预测的新型生物标志物,进一步强化了 FPR1 激动剂 MT-ND6 作为新型生物标志物和治疗靶点的证据[36]。在肿瘤免疫领域,研究发现甲酰肽可通过激活抗肿瘤中性粒细胞和 T 细胞增强癌症免疫治疗效果[37],拓展了 FPRs 在肿瘤免疫治疗中的应用前景。

6. 结语

作为一种类似于外源性病原体甲酰肽的物质,内源性 mtFPs 在各种病理生理状态下的释放可引起中性粒细胞活化。mtFPs 过度释放可导致不适当的炎症反应,加重脏器损伤。近年来,随着对 FPR2 在 IRI 中作用机制[22]、mtFPs 介导的中性粒细胞脱敏与继发感染风险[27]、清除循环 mtFPs 的新型治疗策略[26]、以及 FPR1/FPR2 小分子激动剂与拮抗剂研发[29]-[33]等方面研究的不断深入,人们对 mtFPs 调节中性粒细胞炎症反应功能的认识更加全面和细致。然而,mtFPs 对不同 FPR 受体的选择性激活机制、其对 NETs 形成的双向调控机制[7][28]、以及靶向 FPR1/FPR2 治疗策略在临床转化中的安全性等问题仍需进一步研究。总之,深入阐明 mtFPs 调控中性粒细胞炎症反应功能的分子机制,对于多种炎症相关疾病的治疗具有重要意义。

参考文献

- [1] Gabl, M., Sundqvist, M., Holdfeldt, A., Lind, S., Mårtensson, J., Christenson, K., *et al.* (2018) Mitocryptides from Human Mitochondrial DNA-Encoded Proteins Activate Neutrophil Formyl Peptide Receptors: Receptor Preference and Signaling Properties. *The Journal of Immunology*, **200**, 3269-3282. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1701719>
- [2] Ye, J., Hu, X., Wang, Z., Li, R., Gan, L., Zhang, M., *et al.* (2023) The Role of mtDAMPs in the Trauma-Induced Systemic Inflammatory Response Syndrome. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article 11641187. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1164187>

- [3] Wang, R., Braughton, K.R., Kretschmer, D., Bach, T.L., Queck, S.Y., Li, M., *et al.* (2007) Identification of Novel Cytolytic Peptides as Key Virulence Determinants for Community-Associated MRSA. *Nature Medicine*, **13**, 1510-1514. <https://doi.org/10.1038/nm1656>
- [4] Kaczmarek, E., Hauser, C.J., Kwon, W.Y., Riça, I., Chen, L., Sandler, N., *et al.* (2018) A Subset of Five Human Mitochondrial Formyl Peptides Mimics Bacterial Peptides and Functionally Deactivates Human Neutrophils. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, **85**, 936-943. <https://doi.org/10.1097/ta.0000000000001971>
- [5] Weiß, E. and Kretschmer, D. (2018) Formyl-Peptide Receptors in Infection, Inflammation, and Cancer. *Trends in Immunology*, **39**, 815-829. <https://doi.org/10.1016/j.it.2018.08.005>
- [6] Dorward, D.A., Lucas, C.D., Doherty, M.K., Chapman, G.B., Scholefield, E.J., Conway Morris, A., *et al.* (2017) Novel Role for Endogenous Mitochondrial Formylated Peptide-Driven Formyl Peptide Receptor 1 Signalling in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Thorax*, **72**, 928-936. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-210030>
- [7] Hazeldine, J., Dinsdale, R.J., Harrison, P. and Lord, J.M. (2019) Traumatic Injury and Exposure to Mitochondrial-Derived Damage Associated Molecular Patterns Suppresses Neutrophil Extracellular Trap Formation. *Frontiers in Immunology*, **10**, Article 685. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00685>
- [8] Lind, S., Sundqvist, M., Holmdahl, R., Dahlgren, C., Forsman, H. and Olofsson, P. (2019) Functional and Signaling Characterization of the Neutrophil FPR2 Selective Agonist Act-389949. *Biochemical Pharmacology*, **166**, 163-173. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2019.04.030>
- [9] Dahlgren, C., Forsman, H., Sundqvist, M., Björkman, L. and Mårtensson, J. (2024) Signaling by Neutrophil G Protein-Coupled Receptors That Regulate the Release of Superoxide Anions. *Journal of Leukocyte Biology*, **116**, 1334-1351. <https://doi.org/10.1093/jleuko/qiae165>
- [10] Aswanikumar, S., Corcoran, B., Schiffmann, E., Day, A.R., Freer, R.J., Showell, H.J., *et al.* (1977) Demonstration of a Receptor on Rabbit Neutrophils for Chemotactic Peptides. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **74**, 810-817. [https://doi.org/10.1016/0006-291x\(77\)90375-8](https://doi.org/10.1016/0006-291x(77)90375-8)
- [11] Williams, L.T., Snyderman, R., Pike, M.C. and Lefkowitz, R.J. (1977) Specific Receptor Sites for Chemotactic Peptides on Human Polymorphonuclear Leukocytes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **74**, 1204-1208. <https://doi.org/10.1073/pnas.74.3.1204>
- [12] Dorward, D.A., Lucas, C.D., Chapman, G.B., Haslett, C., Dhaliwal, K. and Rossi, A.G. (2015) The Role of Formylated Peptides and Formyl Peptide Receptor 1 in Governing Neutrophil Function during Acute Inflammation. *The American Journal of Pathology*, **185**, 1172-1184. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2015.01.020>
- [13] McDonald, B., Pittman, K., Menezes, G.B., Hirota, S.A., Slaba, I., Waterhouse, C.C.M., *et al.* (2010) Intravascular Danger Signals Guide Neutrophils to Sites of Sterile Inflammation. *Science*, **330**, 362-366. <https://doi.org/10.1126/science.1195491>
- [14] Bozinovski, S., Anthony, D., Anderson, G.P., Irving, L.B., Levy, B.D. and Vlahos, R. (2013) Treating Neutrophilic Inflammation in COPD by Targeting ALX/FPR2 Resolution Pathways. *Pharmacology & Therapeutics*, **140**, 280-289. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2013.07.007>
- [15] Cattaneo, F., Parisi, M. and Ammendola, R. (2013) Distinct Signaling Cascades Elicited by Different Formyl Peptide Receptor 2 (FPR2) Agonists. *International Journal of Molecular Sciences*, **14**, 7193-7230. <https://doi.org/10.3390/ijms14047193>
- [16] Wan, M., Godson, C., Guiry, P.J., Agerberth, B. and Haeggström, J.Z. (2011) Leukotriene B₄/Antimicrobial Peptide LL-37 Proinflammatory Circuits Are Mediated by BLT1 and FPR2/ALX and Are Counterregulated by Lipoxin A₄ and Resolvin E1. *The FASEB Journal*, **25**, 1697-1705. <https://doi.org/10.1096/fj.10-175687>
- [17] El Kebir, D., József, L., Khreiss, T., Pan, W., Petasis, N.A., Serhan, C.N., *et al.* (2007) Aspirin-Triggered Lipoxins Override the Apoptosis-Delaying Action of Serum Amyloid A in Human Neutrophils: A Novel Mechanism for Resolution of Inflammation. *The Journal of Immunology*, **179**, 616-622. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.179.1.616>
- [18] Rabiet, M., Huet, E. and Boulay, F. (2005) Human Mitochondria-Derived N-Formylated Peptides Are Novel Agonists Equally Active on FPR and FPRL1, While *Listeria Monocytogenes*-Derived Peptides Preferentially Activate FPR. *European Journal of Immunology*, **35**, 2486-2495. <https://doi.org/10.1002/eji.200526338>
- [19] Lind, S., Gabl, M., Holdfeldt, A., Mårtensson, J., Sundqvist, M., Nishino, K., *et al.* (2019) Identification of Residues Critical for FPR2 Activation by the Cryptic Peptide Mitocryptide-2 Originating from the Mitochondrial DNA-Encoded Cytochrome b. *The Journal of Immunology*, **202**, 2710-2719. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1900060>
- [20] Hou, X.L., Ji, C.D., Tang, J., *et al.* (2017) FPR2 Promotes Invasion and Metastasis of Gastric Cancer Cells and Predicts the Prognosis of Patients. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 3153. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-03368-7>
- [21] Fan, W., Li, X., Zhang, D., Li, H., Shen, H., Liu, Y., *et al.* (2019) Detrimental Role of miRNA-144-3p in Intracerebral Hemorrhage Induced Secondary Brain Injury Is Mediated by Formyl Peptide Receptor 2 Downregulation Both *in Vivo* and *in Vitro*. *Cell Transplantation*, **28**, 723-738. <https://doi.org/10.1177/0963689718817219>

- [22] Cao, Y., Chen, J., Liu, F., Qi, G., Zhao, Y., Xu, S., *et al.* (2023) Formyl Peptide Receptor 2 Activation by Mitochondrial Formyl Peptides Stimulates the Neutrophil Proinflammatory Response via the ERK Pathway and Exacerbates Ischemia-Reperfusion Injury. *Cellular & Molecular Biology Letters*, **28**, Article No. 4. <https://doi.org/10.1186/s11658-023-00416-1>
- [23] Mukai, H., Hokari, Y., Seki, T., Takao, T., Kubota, M., Matsuo, Y., *et al.* (2008) Discovery of Mitocryptide-1, a Neutrophil-Activating Cryptide from Healthy Porcine Heart. *Journal of Biological Chemistry*, **283**, 30596-30605. <https://doi.org/10.1074/jbc.m803913200>
- [24] Raoof, M., Zhang, Q., Itagaki, K. and Hauser, C.J. (2010) Mitochondrial Peptides Are Potent Immune Activators That Activate Human Neutrophils via FPR-1. *Journal of Trauma: Injury, Infection & Critical Care*, **68**, 1328-1334. <https://doi.org/10.1097/ta.0b013e3181dcd28d>
- [25] Le, Y., Murphy, P.M. and Wang, J.M. (2002) Formyl-Peptide Receptors Revisited. *Trends in Immunology*, **23**, 541-548. [https://doi.org/10.1016/s1471-4906\(02\)02316-5](https://doi.org/10.1016/s1471-4906(02)02316-5)
- [26] Kwon, W.Y., Jung, Y.S., Suh, G.J., Kim, S.H., Lee, A., Kim, J.Y., *et al.* (2024) Removal of Circulating Mitochondrial N-Formyl Peptides via Immobilized Antibody Therapy Restores Sepsis-Induced Neutrophil Dysfunction. *Journal of Leukocyte Biology*, **116**, 1169-1183. <https://doi.org/10.1093/jleuko/qiae169>
- [27] Macáková, K., Kaczmarek, E. and Itagaki, K. (2023) Can Neutrophils Prevent Nosocomial Pneumonia after Serious Injury? *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 7627. <https://doi.org/10.3390/ijms24087627>
- [28] Chen, S., Lin, H., Gu, H., Yu, X., Xiang, J., Xu, L., *et al.* (2025) N-Formyl Methionine Mediates Netosis of Neutrophil to Promote Sepsis-Induced Cardiomyopathy via the FPR1 Pathway. *International Immunopharmacology*, **166**, Article 115602. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2025.115602>
- [29] Sun, S., Sursal, T., Adibnia, Y., Zhao, C., Zheng, Y., Li, H., *et al.* (2013) Mitochondrial DAMPs Increase Endothelial Permeability through Neutrophil Dependent and Independent Pathways. *PLOS ONE*, **8**, e59989. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0059989>
- [30] Sun, H.X., Li, S.X., Wang, Q.L., Luo, C.X., *et al.* (2024) Formyl Peptide Enhances Cancer Immunotherapy by Activating Antitumoral Neutrophils and T Cells. *Biomed Pharmacother*, **175**, Article 16670.
- [31] Yi, X., Tran, E., Odiba, J.O., Qin, C.X., Ritchie, R.H. and Baell, J.B. (2024) The Formyl Peptide Receptors FPR1 and FPR2 as Targets for Inflammatory Disorders: Recent Advances in the Development of Small-Molecule Agonists. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **265**, Article 115989. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2023.115989>
- [32] Chen, C.Y., Kuo, Y.T., Liaw, C.C., Wang, Y.H., *et al.* (2025) Butyrolactone I from *Aspergillus* Fungi Blocks Neutrophil FPR1 to Alleviate Acute Respiratory Distress Syndrome. *Biochemical Pharmacology*, **242**, Article 117348.
- [33] Wang, Y.H., Lin, T.E., Chen, Y.C., Hsu, K.C., *et al.* (2025) Identification of a Formyl Peptide Receptor 1 Inhibitor through Structure-Based Virtual Screening. *Biochemical Pharmacology*, **244**, Article 117606.
- [34] Ma, G., Ma, J., Qu, B.F., *et al.* (2025) Knockout or Treatment with an Antagonist of Formyl Peptide Receptor 1 Protects Mice from Sepsis by Inhibiting Inflammation. *Cytokine*, **187**, Article 156872.
- [35] Li, Y.L., Li, Z.G., Zheng, P., Guan, S.Z., *et al.* (2025) Targeting Formyl Peptide Receptor 1 Reduces Brain Inflammation and Neurodegeneration. *Science*, **390**, eadq11.
- [36] Zhou, F., Chen, M.L., Liu, Y.L., *et al.* (2024) Serum Mitochondrial-Encoded NADH Dehydrogenase 6 and Annexin A1 as Novel Biomarkers for Mortality Prediction in Critically Ill Patients with Sepsis. *Frontiers in Immunology*, **15**, Article 1486322.
- [37] Itagaki, K., Zhang, Q. and Hauser, C.J. (2010) Sphingosine Kinase Inhibition Alleviates Endothelial Permeability Induced by Thrombin and Activated Neutrophils. *Shock*, **33**, 381-386. <https://doi.org/10.1097/shk.0b013e3181c6bb75>