

过氧化物酶体增生激活型受体与动脉粥样硬化

谢小梅 综述, 赵水平 审校

(湖南医科大学附属第二医院心内科, 湖南省长沙市 410011)

[主题词] 受体, 过氧化物酶体增生激活型; 受体, 配体; 动脉粥样硬化

[摘要] 过氧化物酶体增生激活型受体与动脉粥样硬化关系密切, 过氧化物酶体增生激活型受体 α 和 γ 表达增加均可抑制循环中白细胞粘附到血管内皮上, 减少炎症介质的产生, 抑制血管平滑肌细胞迁移。过氧化物酶体增生激活型受体 α 表达增加还能使循环中高密度脂蛋白浓度增加, 产生抗动脉粥样硬化作用; 而过氧化物酶体增生激活型受体 γ 激活则产生致动脉粥样硬化作用。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

过氧化物酶体增生激活型受体(peroxisome proliferator-activated receptors, PPAR) 是一种核受体, 1990 年首先由 Isse-
mann 等^[1]描述, 随着研究不断深入, 人们发现 PPAR 的作用非常广泛, 涉及到脂代谢、糖代谢和细胞发育过程等, 并对动脉粥样硬化的发生发展起着很重要的作用。在人类, PPAR 的激活不会引起过氧化物体增生, 因此, 医学上过氧化物酶体增生激活型受体这一概念属于误称。

1 过氧化物酶体增生激活型受体的结构和功能

过氧化物酶体增生激活型受体有三种异构形式, 即 α 、 β (或 δ) 和 γ 型。PPAR α 主要分布于肝脏、肾脏、内皮细胞和平滑肌细胞; PPAR β 分布较广泛; PPAR γ 主要在大肠、脂肪组织、内皮细胞、单核/巨噬细胞、平滑肌细胞及动脉粥样硬化病灶等组织部位中表达, 根据 mRNA 不同, PPAR γ 又分为三种亚型即 PPAR γ_1 、PPAR γ_2 和 PPAR γ_3 亚型。人类 PPAR α 有 468 个氨基酸残基, 而 PPAR β/δ 和 PPAR γ 分别为 441 个及 479 个氨基酸残基。与其他类固醇超家族一样, PPAR 在 4 个功能区内有 5~6 个结构域(A~F), 其中 C 区是 DNA 结合部位, E/F 区是配体结合部位, 它对激素信号转导到转录激活起着非常重要的作用。激素与 PPAR γ 结合可调节 A/B 区的氨基端和配体结合区的羧基端之间的分子内信号传播。PPAR γ 激活后, 由有丝分裂原激活蛋白激酶介导, 可降低 A/B 区内丝氨酸残基的磷酸化^[2]。PPAR α 的磷酸化可能对受体/配体的亲和力起着积极影响^[3]。PPAR 激活后可调节靶基因转录表达。PPAR 的激活及其调节过程包括三个步骤:

生理性或药理性的配体激活 PPAR; ④PPAR 与 9 顺式视黄酸受体形成异构二聚物, 然后与过氧化物体增生应答元件相互作用, 最后与靶基因的 DNA 调节序列结合; ⑤靶基因的转录激活导致蛋白合成和生物化学反应。

[作者简介] 谢小梅, 女, 1966 年出生, 湖南祁阳县人, 主治医师, 心血管内科硕士学位。赵水平, 男, 教授, 博士生导师。

2 过氧化物酶体增生激活型受体的配体

2.1 自然配体

目前发现的几种脂肪酸均可与三种异构形式的 PPAR 结合, 而多不饱和脂肪酸更容易与 PPAR α 结合。脂肪酸激活 PPAR 从而控制脂肪酸自身的代谢。一些源于脂肪酸的物质, 如白三烯及前列腺素, 与 PPAR 结合的亲和力比脂肪酸本身要高得多。白三烯 B₄ 是一个强有力的炎症反应中介物, 也是一个很强的 PPAR 自然配体^[4]。脂氧合酶途径的其他产物如 8-羟基二十碳五烯酸也可与 PPAR α 结合。偶合的亚油酸在体内是由亚油酸通过氧化途径和酶异构形成的, 是 PPAR α 的配体和激动剂^[5]。前列腺素 A、D 和 J 在高浓度时可激活 PPAR, 其中 PPAR γ 反映最强烈, 而 15 右旋-前列腺素 J₂ (15-Deoxy-delta-12, 14-prostaglandin J₂, 15d-PGJ₂) 是一个最强的激动剂^[6,7]。前列腺素 F₂ 可能通过有丝分裂原激活蛋白激酶非直接途径对 PPAR γ 进行负调节^[8]。两个亚油酸病理生理氧化代谢产物 9-8 羟基十碳二烯酸和 13-8 羟基十碳二烯酸均源于氧化型低密度脂蛋白(oxidised low density lipoprotein, ox-LDL), 它们都是 PPAR γ 强力激动剂^[9,10], 由 8 羟基十碳二烯酸激活的 PPAR γ 在动脉粥样硬化的脂质积聚和巨噬细胞聚集诱导中起着关键作用。

2.2 合成配体

许多化学制品能作为过氧化物酶体增生激活型受体激活物。具有降脂作用的化合物 WY-14643 是 PPAR α 强配体, 贝特类降脂药如苯扎贝特和氯贝特主要与 PPAR α 结合^[11], 而这种作用在心血管疾病中具有重要治疗价值; 非贝特类降脂药如吉非贝齐和普罗布考与 PPAR 没有相互影响^[11]。抗糖尿病药物如 Thiazolidinedione 类或格列他唑类均是 PPAR γ 的配体, 从而可解释为什么它们有胰岛素增敏作用和降低甘油三酯的作用^[12]。几种非类固醇抗炎药如消炎痛、氟灭酸、苯氧布洛芬和布洛芬也可与 PPAR α 、 γ 结合^[13], 它们的抗炎活性源自于抑制环氧化酶 1 和 2。PPAR α 能够抑制诱导环氧化酶-2, 所以 PPAR 的激活有益于这些药物的抗炎作用。

3 过氧化物酶体增生激活型受体与动脉粥样硬化

3.1 过氧化物酶体增生激活型受体与内皮细胞

动脉粥样硬化早期至关重要的一步就是循环中的白细胞粘附到血管内皮上^[14]。这个过程依赖于内皮上的粘附分子和白细胞上的同源配体之间的相互作用,这些粘附分子包括血管细胞粘附分子-1、细胞间粘附分子-1、E选择素和P选择素^[15,16]。内皮细胞表面的粘附分子表达增加可进一步促使白细胞聚集在动脉粥样硬化病变部位^[17,18]。炎症介质如肿瘤坏死因子- α 和白细胞介素-1可诱导内皮细胞表面的粘附分子表达^[19]。内皮细胞表达PPAR,PPAR α 激动剂非诺贝特和WY14643通过抑制核因子- κ B降低细胞因子诱导血管细胞粘附分子-1的表达,从而减少单核细胞粘附到内皮细胞上,而PPAR γ 激动剂没有这一作用^[20]。而Simon等^[21]报道PPAR α 和PPAR γ 激动剂都能够抑制单核细胞粘附和抑制人体主动脉内皮细胞的血管细胞粘附分子-1的表达,除15d-PGJ2外,其余的激动剂对中性白细胞的粘附及E选择素的表达没有作用,说明PPAR激动剂能够抑制慢性炎症,从而防止动脉粥样硬化的形成。

3.2 过氧化物酶体增生激活型受体与单核/巨噬细胞

业已证实PPAR在白细胞中也有表达。Ricote等^[22]报道腹膜巨噬细胞有很高的PPAR γ mRNA表达,用干扰素 γ 对这些细胞处理后,可诱导一氧化氮合酶、一氧化氮及其他炎性物质如明胶酶B的分泌明显增加。当这些细胞用PPAR γ 配体15d-PGJ2和高浓度的TZD BRL49653干扰后,诱导型一氧化氮合酶、一氧化氮及明胶酶B均减少;作者认为PPAR γ 可通过反抑制负调节其他转录因子如核因子 κ B和活化蛋白-1,从而抑制细胞因子诱导的金属蛋白酶-1和明胶酶B的表达。Jiang等^[23]最近也报道,用脂多糖或肿瘤促进剂PMA刺激人体单核细胞,很快诱导出炎性细胞因子如肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-6和白细胞介素-1B;而PPAR的配体如曲格力酮、15d-PGJ2和非类固醇消炎镇痛药可强烈抑制细胞因子的产生,这些PPAR γ 激动剂降低由PMA诱导的细胞因子而不降低由脂多糖诱导的细胞因子。因此,PPAR- γ 的激活可通过刺激单核/巨噬细胞抑制炎症细胞因子的产生。特别重要的是,Marx等^[24]发现在单核/巨噬细胞中PPAR γ 激活可阻止金属蛋白酶的活性,防止动脉粥样硬化斑块破裂。

3.3 过氧化物酶体增生激活型受体与平滑肌细胞

平滑肌细胞积聚对再狭窄和动脉粥样硬化的发生发展起着关键性作用^[25]。生长因子诱导细胞增殖和平滑肌细胞直接对化学趋化物反应发生迁移可导致平滑肌细胞在新生内膜中的积聚。各种生长因子、细胞因子和蛋白激酶存在于血管损伤处并调节平滑肌细胞的迁移^[26]。尽管许多化学趋化物已被鉴定出来,但对平滑肌细胞迁移和引导迁移的细胞内信号途径知之甚少。最近,Staels等^[27]检测到人类主动脉平滑肌细胞存在PPAR α ,PPAR α 选择性激动剂可抑制这些细胞的炎症反应,而PPAR γ 激动剂则不能,提示人类平滑肌细胞主要存在PPAR α ,而PPAR γ 很少。而Stephan等^[28]观察到老鼠主动脉平滑肌细胞也存在PPAR γ ,并检测有丝分裂原激

活蛋白激酶及化学趋化物血小板源性生长因子、凝血酶和胰岛素样生长因子,发现PPAR γ 的配体曲格力酮、罗丝格力酮及15d-PGJ2都可抑制平滑肌细胞迁移,用PD98059抑制有丝分裂原激活蛋白激酶信号后,能完全阻断血小板源性生长因子、凝血酶及胰岛素样生长因子-1诱导的血管平滑肌细胞迁移,所有的化学趋化物都可导致有丝分裂原激活蛋白激酶激活,但PPAR γ 配体不能。认为PPAR γ 配体是平滑肌细胞迁移途径中的强烈抑制剂,它依赖有丝分裂原激活蛋白激酶途径和核事件的发生。PPAR γ 可下调有丝分裂原激活蛋白激酶的胞浆活性从而加强在核中的作用。

Minamikawa等^[29]最近用Troglitazone治疗Ⅱ型糖尿病3个月,与安慰剂对照,发现颈动脉内膜和中膜厚度明显减少,而中膜厚度是探测早期动脉粥样硬化的重要指标。

3.4 过氧化物酶体增生激活型受体与炎症介质

许多研究表明,接受非诺贝特治疗的病人,不仅降低了血脂,而且血浆中C反应蛋白、纤维蛋白原及白细胞介素-6也降低了^[26]。Devchand等^[4]发现白三烯B4是PPAR α 的配体,PPAR α 激活可导致白三烯B4分解,限制炎症反应。因此,PPAR的激活对动脉粥样硬化的并发症如心肌梗死和斑块破裂具有保护作用。PPAR α 对花生四烯酸代谢的环氧酶阶段进行抑制是PPAR α 激动剂在内皮细胞抑制炎症的另一个机制,环氧酶-1在多数细胞表达,而环氧酶-2在炎症阶段很快地被生长因子和细胞因子所诱导。PPAR α 激活后对环氧酶-2进行负调节而不会对环氧酶-1产生影响,从而抑制了前列腺素的合成^[27]。

如同PPAR α 一样,PPAR γ 也有抗炎活性。PPAR γ 可抑制单核细胞分泌白细胞介素-1 β 、白细胞介素-6和肿瘤坏死因子- α ^[23],这些细胞因子拮抗PPAR γ 的脂肪生成作用,反之亦然。在脂肪细胞,PPAR γ 激活后,可下调TNF α 受体和苗条素,与脂肪组织对照,单核/巨噬细胞可产生相当大量的前列腺素D2来增强PPAR γ 的功能,药物性的PPAR γ 配体如格列他唑(glitazones)可模仿15d-PGJ2的功能。有趣的是,PPAR γ 不会减少由脂多糖诱导的肿瘤坏死因子- α 的产生,证明由脂多糖诱导的肿瘤坏死因子- α 的产生是一个急性事件,不被PPAR γ 所调控^[23]。PPAR γ 的配体——非类固醇消炎药,在用量相当大时可以减少由单核细胞产生的细胞因子,这个量远远超过抑制环氧酶的量,因此可以解释为什么在慢性炎症(如风湿性关节炎)时大剂量非类固醇消炎药效果更好。

3.5 过氧化物酶体增生激活型受体与脂质代谢

Nagy等^[9]和Tontonoz等^[10]发现在动脉粥样硬化病变的泡沫细胞中PPAR γ 表达增加;将单核细胞暴露于ox-LDL中能诱导PPAR γ 表达,ox-LDL及脂质氧化成分(9-HODE和13-HODE)是PPAR γ 内源性的激动剂和配体,而PPAR γ 的转录激活则增强清道夫受体CD36的表达,使巨噬细胞摄取ox-LDL增加,从而转化为泡沫细胞,促进动脉粥样硬化的形成。但临床上糖尿病病人使用TZD后确实获得了很大益处,减少了心血管疾病危险性^[29],作者认为与以下几点有关:单核细胞转化为泡沫细胞需要同时使用TZD药物和

RXR 激动剂, 而单一的 TZD 药物在体内既不会达到激活 PPAR γ 水平也不会激活泡沫细胞形成的其他途径; ④泡沫细胞在动脉粥样硬化病变中是明显可见的, 但在血管内没有其他病理情况存在时, 泡沫细胞形成一定能导致临床有意义的动脉粥样硬化这一观点并不清楚; ⑤TZD 激活 PPAR γ 后, 除了巨噬细胞外, 也可在其他细胞诱导清道夫受体 CD36 的表达, 例如, 在脂肪组织中, TZD 激活 PPAR γ 后, CD36 表达增加, 脂肪细胞摄取 ox-LDL, 为抗动脉粥样硬化提供了有益条件。

高密度脂蛋白中主要的蛋白质为载脂蛋白 A_{IV} 和载脂蛋白 A_I ⑤ 高密度脂蛋白抗动脉粥样硬化作用与载脂蛋白 A_{IV} 有关。业已证实, 非诺贝特可激活 PPAR α , 使载脂蛋白 A_{IV} 和载脂蛋白 A_I ⑤ 在肝脏的表达增加, 从而使循环中的高密度脂蛋白浓度增加^[30, 31]。

综上所述, PPAR γ 的表达增加既可导致保护作用也可导致有害作用, 这两者之间的平衡机制尚未明了, 因此目前尚难明确是 PPAR γ 的激动剂抑或是拮抗剂对动脉粥样硬化的防治有益。氧化脂代谢途径可产生 PPAR 介导的有害作用的配体, 说明使用 PPAR γ 配体同时给予抗氧化治疗, 可能会削弱以 PPAR γ 为介导的药物有害作用。

参考文献

- [1] Issemann I, Green S. Activation of a number of the steroid receptor superfamily by peroxisome proliferators [J]. *Nature*, 1990, **347**: 645- 650
- [2] Shao D, Rangwala SM, Bailly ST, et al. Interdomain communication regulating ligand binding by PPAR γ [J]. *Nature*, 1998, **396**: 377- 380
- [3] Shalev A, Siegrist-Kaiser CE, Yen PM, et al. The peroxisome proliferator-activated receptor α is a phosphoprotein: regulation by insulin [J]. *Endocrinology*, 1996, **137**: 4 499- 502
- [4] Devchand PR, Keller H, Peter JM, et al. The PPAR α -leukotriene B₄ pathway to inflammation control [J]. *Nature*, 1996, **384**: 39- 43
- [5] Silvia Y, Moya C, John P, et al. Conjugated linoleic acid is a potent naturally occurring ligand and activator of PPAR α [J]. *J Lip Res*, 1999, **40**: 1 426- 433
- [6] Foman BM, Tontonoz P, Chen J, et al. 15- Deoxy- Δ^2 -12, 14- prostaglandin J₂ is a ligand for the adipocyte determination factor PPAR γ [J]. *Cell*, 1995, **83**: 803- 812
- [7] Kliewer SA, Lengard JM, Willson TM, et al. A prostaglandin J₂ metabolite binds peroxisome proliferator-activated receptor gamma and promotes adipocyte differentiation [J]. *Cell*, 1995, **83**: 813- 819
- [8] Reginato MJ, Krakow SL, Bailey ST, et al. Prostaglandins promote and block adipogenesis through opposite effects on peroxisome proliferator-activated receptor gamma [J]. *J Biol Chem*, 1998, **273**: 1 855- 858
- [9] Nagy L, Tontonoz P, Alvarez JGA, et al. Oxidized LDL regulates macrophage gene expression through ligand activation of PPAR γ [J]. *Cell*, 1998, **93**: 229- 240
- [10] Tontonoz P, Nagy L, Alvarez JGA, et al. PPAR γ promotes monocyte/macrophage differentiation and uptake of oxidized LDL [J]. *Cell*, 1998, **93**: 241- 252
- [11] Krey G, Braissant O, L'Horsset F, et al. Fatty acids, eicosanoids, and hypolipidemic agents identified as ligands of peroxisome proliferator-activated receptors by co-activator-dependent receptor ligand assay [J]. *Mol Endocrinol*, 1997, **11**: 779- 791
- [12] Grossman SL, Lessen J. Mechanisms and clinical effects of thiazolidinediones [J]. *Exp Opin Invest Drugs*, 1997, **6**: 1 025- 040
- [13] Lehmann JM, Oliver BB, Ringold GM, et al. Peroxisome proliferator-activated receptors α and β are activated by indomethacin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs [J]. *J Biol Chem*, 1997, **272**: 81- 94
- [14] Li H, Cybulsky MI, Gimbrone MAJ, et al. An atherogenic diet rapidly induces VCAM-1, a cytokine-regulated mononuclear leukocyte adhesion molecule, in rabbit aortic endothelium [J]. *Arterioscler Thromb*, 1993, **13**: 197- 204
- [15] Cybulsky MI, Gimbrone MAJ. Endothelial expression of a mononuclear leukocyte adhesion molecule during atherogenesis [J]. *Science*, 1991, **251**: 788- 791
- [16] Springer TA. Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration: the multistep paradigm [J]. *Cell*, 1994, **76**: 301- 314
- [17] O'Brien KD, Allen MD, McDonald TO, et al. Vascular cell adhesion molecule-1 is expressed in human coronary atherosclerotic plaques: implications for the mode of progression of advanced coronary atherosclerosis [J]. *J Clin Invest*, 1993, **92**: 945- 951
- [18] Van der wal AC, Das PK, Tigges AJ, et al. Adhesion molecules on the endothelium and mononuclear cells in human atherosclerotic lesions [J]. *Am J Pathol*, 1992, **141**: 1 427- 433
- [19] Pober J, Cotran RS. What can be learned from the expression of endothelial adhesion molecules in tissues [J]? *Lab Invest*, 1991, **64**: 301- 305
- [20] Nikolaus M, Galina K, Sukhova, et al. PPAR α activators inhibit cytokine-induced vascular cell adhesion molecule-1 expression in human endothelial cells [J]. *Circulation*, 1999, **99**: 3 125- 131
- [21] Simon M, Jackson, Farhad P, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor activators target human endothelial cells to inhibit leukocyte-endothelial cell interaction [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999, **19**: 2 094- 104
- [22] Ricote M, Li AC, Willson TM, et al. The peroxisome proliferator-activated receptor- γ is a negative regulator of macrophage activation [J]. *Nature*, 1998, **391**: 79- 82
- [23] Jiang C, Ting AT, Seed B. PPAR γ agonists inhibit production of monocyte inflammatory cytokines [J]. *Nature*, 1998, **391**: 82- 86
- [24] Marx N, Sukhova G, Murphy C, et al. Macrophages in human atheroma contain PPAR- γ : differentiation-dependent peroxisome proliferator-activated receptor- γ expression and reduction of MMP-9 activity through PPAR- γ activation in mononuclear phagocytes in vitro [J]. *Am J Pathol*, 1998, **153**: 17- 23
- [25] Schwartz SM. Perspectives series: cell adhesion in vascular biology: smooth muscle migration in atherosclerosis and restenosis [J].

- J Clin Invest*, 1997, **99**: 2 814– 816
- [26] Abedi H, Zachary I. Signalling mechanisms in the regulation of vascular cell migration [J]. *Cardiovasc Res*, 1995, **30**: 544– 556
- [27] Stales B, Lpemog W, Habib A, et al. Activation of human aortic smooth muscle cells is inhibited by PPAR alpha but not by PPAR– gamma activators [J]. *Nature*, 1998, **393**: 790– 793
- [28] Stephan G, Xiao PX, Hiroaki K, et al. PPAR γ ligands inhibit migration mediated by multiple chemoattractants in vascular smooth muscle cells [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1999, **33**: 799– 806
- [29] Minamikawa I, Tanaka S, Yamauchi M, et al. Potent inhibitory effect of troglitazone on carotid arterial wall thickness in type 2 diabetes [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, **83**: 1 818– 820
- [30] Vu DN, Schoonjans K, Losykh V, et al. Fibrates increase human apolipoprotein A– I expression through activation of the peroxisome proliferator receptor [J]. *J Clin Invest*, 1995, **96**: 741– 750
- [31] Vu DN, Chopin DS, Gervois P, et al. The nuclear receptor peroxisome proliferator– activated receptor alpha and reverbalpha mediate the species– specific regulation of apolipoprotein A– I expression by fibrates [J]. *J Biol Chem*, 1998, **273**: 25 713– 720
- (此文 1999– 12– 27 收到, 2000– 06– 09 修回)
- (此文编辑 朱雯霞)