

# 过氧化体增殖物激活型受体 $\gamma$ 配体与炎性细胞因子和左心室肥厚

张 铖 综述, 叶 平 审校

(中国人民解放军总医院老年心内科, 北京市 100853)

[关键词] 分子生物学; 过氧化体增殖物激活型受体  $\gamma$  配体的抗炎作用; 综述; 炎性细胞因子; 心肌肥厚

[摘要] 左心室肥厚是临床上常见的心脏疾病, 可以引起心肌梗死、猝死, 严重地危害健康。压力负荷增加是引起左心室肥厚的主要原因, 但其具体的细胞和分子机制还不清楚。近年来已经注意到炎性细胞因子在左心室肥厚发展过程中的作用。过氧化体增殖物激活型受体的配体具有抑制炎症的作用。本文通过综述过氧化体增殖物激活型受体  $\gamma$  配体与炎性细胞因子和左心室肥厚之间的关系, 探讨通过抗炎治疗抑制左心室肥厚的效果及其机制。

[中图分类号] Q7

[文献标识码] A

过氧化体增殖物激活型受体(peroxisome proliferator activated receptor, PPAR)是一类细胞核内受体, 在脂质代谢及细胞分化中发挥重要作用, 有3种亚型: PPAR  $\alpha$ 、PPAR  $\beta$  和 PPAR  $\gamma$ 。胰岛素增敏剂作为 PPAR  $\gamma$  的高亲和力配体, 通过激活 PPAR  $\gamma$  发挥治疗糖尿病和抗炎等作用。本文重点讨论 PPAR  $\gamma$  配体与炎性细胞因子和左心室肥厚之间的关系。

## 1 炎性细胞因子与左心室肥厚

由各种原因引起的左心室肥厚在临床上较常见。典型的左心室肥厚的组织学改变包括心肌细胞肥大, 纤维组织增生以及细胞外胶原堆积。长期以来压力负荷引起左心室肥厚已经得到公认, 然而压力负荷刺激转变为心肌表现型改变的细胞学和分子学机制虽然报道较多, 但尚无统一论。

炎性细胞因子分为致炎细胞因子与抑炎细胞因子, 前者以肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF  $\alpha$ )、白细胞介素  $1\beta$  (interleukin  $1\beta$ , IL- $1\beta$ ) 和白细胞介素  $6$  (interleukin  $6$ , IL- $6$ ) 为代表, 后者以白细胞介素  $4$  (interleukin  $4$ , IL- $4$ ) 为代表。近来, 炎性细胞因子与压力负荷引起心肌肥厚方面报道较多。最初发现烟鲁绿激酶/转录信号转导和激活因子 (janus kinase/signal transducers and activation of transcription, JAK/STAT) 通路是细胞因子大家族信号转导的主要通路<sup>[1]</sup>。Pan 等<sup>[2]</sup>曾报道, 压力负荷通过激活 JAK/STAT 通路引起心肌肥厚, 此过程部分依赖血管紧张素  $\text{II}$  (angiotensin  $\text{II}$ , Ang  $\text{II}$ ) 的自分泌和旁分泌作用, 并与 IL- $6$  家族的细胞因子有关。心调素  $1$  (cardiotropin  $1$ , CT- $1$ ) 是 IL- $6$  家族的成员之一, 当左心室肥厚时 CT- $1$  的 mRNA 和蛋白质表达明显增加<sup>[3]</sup>, 而且 CT- $1$  部分

通过调节 Ang  $\text{II}$  的表达量引起心肌肥厚<sup>[4]</sup>。Shioi 等<sup>[5]</sup>研究发现, 当压力负荷增加引起大鼠心肌肥厚时, 心肌 IL- $1\beta$  表达增加, 当发展到充血性心力衰竭时 IL- $1\beta$  表达进一步增加, 其 mRNA 水平与左心室重量/体重比值呈正相关, 左心室心肌中的巨噬细胞数量在心肌肥厚时也明显增加。IL- $1\beta$  可以诱导体外培养的心肌细胞肥大<sup>[6]</sup>, 而且使心房钠尿肽 (atrial natriuretic peptide, ANP)、脑钠素 (brain natriuretic peptide, BNP) 等心肌肥厚的标志物表达明显增加, 因此 IL- $1\beta$  是引起心肌肥厚的重要因素。

肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF  $\alpha$ ) 是一种多功能的细胞因子, 与炎症、细胞的生长、分化及凋亡等许多生理学和病理生理学事件相关。例如: TNF  $\alpha$  能够同时在此位点、多层次上启动和/或促进血管平滑肌细胞的增殖与迁移, 即通过基因调节改变细胞和细胞外基质的结构<sup>[7]</sup>。以正常压力灌注猫的心脏时, 心肌细胞 TNF  $\alpha$  的 mRNA 和蛋白质均无法测出, 当压力负荷增加时其表达明显增加, 而且当压力负荷持续增加时心肌细胞 TNF  $\alpha$  mRNA 水平也持续上升<sup>[8]</sup>。压力负荷增加时 TNF  $\alpha$  足以引起心肌蛋白质合成增加<sup>[9]</sup>。TNF  $\alpha$  有显著的负性肌力作用, 可在体外抑制心肌细胞的收缩力<sup>[10]</sup>。过度表达 TNF  $\alpha$  可以导致心肌细胞肥大, 收缩功能降低<sup>[11]</sup>。另有研究发现, 转 TNF  $\alpha$  基因大鼠心肌过量表达 TNF  $\alpha$  诱发扩张型心肌病, 严重者可因急性心肌炎而致死。

以上研究表明, 压力负荷增加时心脏的 IL- $1\beta$ 、IL- $6$  和 TNF  $\alpha$  等炎性细胞因子表达增加, 当发展为充血性心力衰竭时它们的表达进一步增加。由此可见, 炎性细胞因子可能在压力负荷引起的心肌肥厚过程中发挥了一定作用。

## 2 过氧化体增殖物激活型受体 $\gamma$ 的结构和功能

过氧化体增殖物激活型受体  $\gamma$  (PPAR  $\gamma$ ) 主要在脂肪细胞和脾细胞中表达, 分为  $\gamma 1$  和  $\gamma 2$  两个异构体, 两者仅有氨基端序列不同,  $\gamma 2$  另有一个外显子编码的 30 个氨基酸序列。PPAR  $\gamma 1$  和  $\gamma 2$  在脂肪组织和脾脏呈高度表达, 此外  $\gamma 1$  还在

[收稿日期] 2002-10-28 [修回日期] 2003-05-19

[作者简介] 张铖, 男, 1974 年出生, 北京市人, 硕士研究生, 医师, 研究方向为脂质代谢紊乱与心血管疾病。E-mail: zhangcheng301@163.com。叶平, 女, 1953 年出生, 浙江省杭州市人, 教授, 医学博士, 主任医师, 博士研究生导师, 主要从事脂代谢与动脉粥样硬化的基础和临床研究。E-mail: yeping@sina.com。

外周血淋巴细胞、肝脏、骨骼肌等有低水平表达。PPAR  $\gamma$  的分子结构由几个功能区组成: 氨基端的 A/B 区包含配体非依赖转录激活功能, C 区包含的两个锌指结构可与目标基因特异性 DNA 结合, D 区发挥重要的辅因子功能, 羧基末端的 E 区为配体结合区, E/F 区是依赖配体的转录激活区。

过氧化体增殖物激活型受体 (PPAR) 的主要功能是调节基因转录, 配体与 PPAR 结合诱导核受体发生形态改变而活化, 与维甲酸受体 X (retinoid X receptor, RXR) 或糖皮质激素受体形成异二聚体, 然后与目标基因的启动子上游的过氧化体增殖反应元件 (peroxisome proliferation response element, PPRE) 结合, 发挥转录调控作用。PPRE 一般由两个 6 核苷酸聚合在一起的重复序列组成, 其中间隔一个核苷酸。PPAR 结合于此核苷酸 5' 端一半的 PPRE 上, RXR 结合于 3' 端一半的 PPRE 上<sup>[12]</sup>。例如: 贝特类药物和脂肪酸作为 PPAR 的激活物, 与 PPAR 结合后, 即通过上述途径调节基因转录, 影响细胞外脂质代谢<sup>[13]</sup>。

过氧化体增殖物激活型受体 (PPAR) 的配体分为合成型和天然型两大类, 在众多合成型配体中, 噻唑烷二酮 (thiazolidinedione, TZD) 类胰岛素增敏剂是 PPAR  $\gamma$  的配体, 在毫微克分子水平即可激活 PPAR  $\gamma$ 。PPAR  $\gamma$  的天然配体来源于饮食及机体的代谢物, 其中 15-脱氧前列腺素 J2 在极低的浓度 (微克分子) 激活 PPAR  $\gamma$ 。某些脂肪酸, 特别是食物来源的不饱和脂肪酸如亚油酸、亚麻酸亦能在 1~10 微克分子浓度范围内与 PPAR  $\gamma$  结合, 激活 PPAR  $\gamma$ 。

### 3 过氧化体增殖物激活型受体 $\gamma$ 配体的抗炎作用

关于 PPAR  $\gamma$  配体抗炎作用的报道较多, 主要集中于 PPAR  $\gamma$  配体对单核/巨噬细胞和内皮细胞的作用。PPAR  $\gamma$  在小鼠腹膜巨噬细胞中表达, 应用 PPAR  $\gamma$  配体 15-脱氧前列腺素 J2 或噻唑烷二酮处理巨噬细胞, 不但可以抑制巨噬细胞的活化, 还能抑制可诱导的一氧化氮合酶、清道夫受体 A 和明胶酶 B 等基因表达<sup>[14]</sup>。PPAR  $\gamma$  配体还可以诱导巨噬细胞凋亡<sup>[15]</sup>。核因子  $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)、转录信号转导和激活因子 (signal transducers and activation of transcription, STAT) 以及活化蛋白 1 (activator protein 1, AP-1) 是调节炎症反应的重要转录因子, IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 TNF  $\alpha$  等炎症细胞因子的基因转录都通过上述信号转导途径调控, PPAR  $\gamma$  配体通过抑制 NF- $\kappa$ B、STAT 及 AP-1 等通路, 抑制人外周血单核细胞产生 IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 TNF  $\alpha$  等炎症细胞因子<sup>[16, 17]</sup>。PPAR  $\gamma$  配体还能抑制 NF- $\kappa$ B 的激活和风湿性关节炎滑膜成纤维细胞产生炎症细胞因子, 并诱导单核细胞凋亡<sup>[18]</sup>。Maggi 等<sup>[19]</sup>发现 15-脱氧前列腺素 J2 和曲格列酮等 PPAR  $\gamma$  配体能发挥强有力的抗炎作用, 一方面抑制细胞因子诱导的炎症基因的表达, 另一方面通过诱导热休克蛋白反应来阻断细胞因子信号转导。另有研究报道, 15-脱氧前列腺素 J2 和噻唑烷二酮类 PPAR  $\gamma$  配体的抗炎作用, 如对巨噬细胞功能的抑制以及对炎症细胞因子产生的抑制作用并不依赖 PPAR  $\gamma$  的活化<sup>[20]</sup>。

### 4 过氧化体增殖物激活型受体 $\gamma$ 配体与心肌肥厚

虽然一般认为 PPAR  $\gamma$  主要在脂肪细胞中表达, 但近来已有文献报道 PPAR  $\gamma$  在心肌中的表达。目前关于 PPAR  $\gamma$  配体与心肌肥厚的研究报道较少。PPAR  $\gamma$  配体吡格列酮可以降低高血压大鼠的血压<sup>[21]</sup>。Yamamoto 等<sup>[22]</sup>研究发现, PPAR  $\gamma$  配体曲格列酮和 15-脱氧前列腺素 J2 不但能降低压力负荷引起的体外培养的心肌细胞的体积、蛋白质含量、蛋白质合成和 BNP mRNA 的表达, 还能抑制 Ang II 或肾上腺素诱导的心肌细胞肥大和蛋白质合成。噻唑烷二酮类 PPAR  $\gamma$  配体可以抑制内皮素 1 诱导的大鼠心肌肥厚<sup>[23]</sup>。Asakawa 等<sup>[24]</sup>等报道, 将吡格列酮或曲格列酮加入培养的心肌细胞中能抑制 Ang II 诱导的 ANP 基因和骨骼肌  $\alpha$  肌动蛋白基因的表达和细胞表面积的增加。给小鼠喂吡格列酮能抑制压力负荷诱导的心脏重量/体重比值的增加、心室壁厚度和心肌细胞直径, 而且压力负荷诱导的野生型小鼠的左心室肥厚较 PPAR  $\gamma^{+/-}$  杂交小鼠更明显, 吡格列酮抑制压力负荷引起的左心室肥厚在野生型小鼠效果更好, 但是在 PPAR  $\gamma^{+/-}$  杂交小鼠效果一般。这说明噻唑烷二酮类 PPAR  $\gamma$  配体抑制心肌肥厚的作用依赖于 PPAR  $\gamma$ 。

糖尿病常合并糖尿病性心脏病, 可以引起左心室肥厚, 降低左心室射血分数, 影响心功能<sup>[25]</sup>。Hirayama 等<sup>[26]</sup>研究表明, 高胰岛素血症可能是造成非胰岛素依赖型糖尿病患者左心室肥厚的决定因素, 在糖尿病治疗方面, 减轻胰岛素抵抗与降低血糖同样重要, 从而减轻糖尿病患者的左心室肥厚。目前, 还没有关于噻唑烷二酮类胰岛素增敏剂对糖尿病性心脏病治疗方面的报道, 噻唑烷二酮作为治疗糖尿病的新药, 对糖尿病合并左心室肥厚的患者是否有一举两得的疗效, 还有待于进一步研究。

### 5 抗炎治疗对心肌肥厚的意义

炎症细胞因子在众多疾病的发生发展过程中的作用已经得到越来越多的认识, 相应的抗炎治疗也取得了一定的疗效, 例如, 在结肠炎和风湿性关节炎等炎症疾病的治疗过程中, 抗 TNF  $\alpha$  疗法已经取得较好的疗效, 这些方法包括应用包含可溶性 TNF  $\alpha$  受体的融合蛋白和免疫球蛋白 G 或抗 TNF  $\alpha$  的直接抗体<sup>[27]</sup>。压力负荷引起的心肌肥厚发展为心衰过程中, 炎症细胞因子发挥了一定作用。应用炎症细胞因子拮抗剂能延长压力负荷引起的心衰大鼠的生存时间<sup>[28]</sup>。目前关于应用抗炎药物治疗心肌肥厚方面的研究较少。而且尚有一系列的临床问题, 如噻唑烷二酮类 PPAR  $\gamma$  配体具有的抗炎作用是否可以抑制压力负荷引起的心肌肥厚, 此类药物抑制心肌肥厚的作用机制, 以及对糖尿病性心肌肥厚是否有治疗作用等, 均将随着研究的深入逐步得以解决。

#### [参考文献]

- [1] Ihle JN. Cytokine receptor signaling. *Nature*, 1995, **377** (6550): 591-594
- [2] Pan J, Fukuda K, Saito M, Matsuzaki J, Kodama H, Sano M, et al. Mechanical stretch activates the JAK/STAT pathway in rat cardiomyocytes. *Circ Res*, 1999, **84** (10): 1127-1136
- [3] Takimoto Y, Aoyama T, Iwanaga Y, Izumi T, Kihara Y, Pennica D, et al. Increased expression of cardiotrophin 1 during ventricular remodeling in hypertensive rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2002, **282** (3): H896-901

- [4] Fukuzawa J, Booz GW, Hunt RA, Hunt RA, Shimizu N, Karoor V, et al. Cardiotrophin 1 increases angiotensinogen mRNA in rat cardiac myocytes through STAT3. *Hypertension*, 2000, **35** (6): 1 191-196
- [5] Shioi T, Matsumori A, Kihara Y, Inoko M, Ono K, Iwanaga Y, et al. Increased expression of interleukin 1 $\beta$  and monocyte chemoattractant factor/monocyte chemoattractant protein 1 in the hypertrophied and failing heart with pressure overload. *Circ Res*, 1997, **81** (5): 664-671
- [6] Harada E, Nakagawa O, Yoshimura M, Harada M, Nakagawa M, Mizuno Y, et al. Effect of interleukin 1 $\beta$  on cardiac hypertrophy and production of natriuretic peptides in rat cardiocyte culture. *J Mol Cell Cardiol*, 1999, **31** (11): 1 997-006
- [7] 周秀霞, 温进坤, 韩梅. 白细胞介素 1 $\beta$  和肿瘤坏死因子  $\alpha$  对血管平滑肌细胞及基质金属蛋白酶 2 骨桥蛋白基因表达的影响. *中国动脉硬化杂志*, 1999, **7** (4): 292-295
- [8] Kapadia SR, Oral H, Lee J, Nakano M, Taffet GE, Mann DL. Hemodynamic regulation of tumor necrosis factor- $\alpha$  gene and protein expression in adult feline myocardium. *Circ Res*, 1997, **81** (2): 187-195
- [9] Yakoyama T, Nakano M, Bednarczyk JL, McIntyre BW, Entman M, Mann DL. Tumor necrosis factor- $\alpha$  provokes a hypertrophic growth response in adult cardiac myocytes. *Circulation*, 1997, **95** (5): 1 247-252
- [10] Yokoyama T, Vaca L, Rossen RD, Durante W, Hazarika P, Mann DL. Cellular basis for the negative inotropic effects of tumor necrosis factor-alpha in the adult mammalian heart. *J Clin Invest*, 1993, **92** (5): 2 303-312
- [11] Janczewski AM, Kadokami T, Lemster B, Frye CS, McTiernan CF, Feldman AM. Morphological and functional changes in cardiac myocytes isolated from mice overexpressing TNF- $\alpha$ . *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2003, **284** (3): H960-969
- [12] Ijpenberg A, Jeannin E, Wahli W, Desvergne B. Polarity and specific sequence requirements of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)/retinoid X receptor heterodimer binding to DNA. A functional analysis of the malic enzyme gene PPAR response element. *J Biol Chem*, 1997, **272** (32): 20 108-117
- [13] 叶平. 过氧化体增殖物激活型受体与脂质代谢. *中国动脉硬化杂志*, 1999, **7** (4): 369-372
- [14] Ricote M, Li AC, Wilsson TM, Kelly CJ, Glass CK. The peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  is a negative regulator of macrophage activation. *Nature*, 1998, **391** (6662): 79-82
- [15] Chinetti G, Griglio S, Antonucci M, Torra IP, Delerive P, Majd Z, et al. Activation of proliferator-activated receptors alpha and gamma induces apoptosis of human monocyte-derived macrophages. *J Biol Chem*, 1998, **273** (40): 25 573-580
- [16] Jiang C, Ting AT, Seed B. PPAR  $\gamma$  agonists inhibit production of monocyte inflammatory cytokines. *Nature*, 1998, **391** (6662): 82-86
- [17] Grip O, Janciauskiene S, Lindgren S. Atorvastatin activates PPAR- $\gamma$  and attenuates the inflammatory response in human monocytes. *Inflamm Res*, 2002, **51** (2): 58-62
- [18] Ji JD, Cheon H, Jun JB, Choi SJ, Kim YR, Lee YH, et al. Effects of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR- $\gamma$ ) on the expression of inflammatory cytokines and apoptosis induction in rheumatoid synovial fibroblasts and monocytes. *J Autoimmunity*, 2001, **17** (3): 215-221
- [19] Maggi LB Jr, Sadeghi H, Weigand C, Scaram AL, Heitmeier MR, Corbett JA. Anti-inflammatory actions of 15-deoxy-delta 12, 14-prostaglandin J2 and troglitazone: evidence for heat shock-dependent and -independent inhibition of cytokine-induced inducible nitric oxide synthase expression. *Diabetes*, 2000, **49** (3): 346-355
- [20] Moore KJ, Rosen ED, Fitzgerald ML, Randow F, Andersson LP, Altshuler D, et al. The role of PPAR- $\gamma$  in macrophage differentiation and cholesterol uptake. *Nat Med*, 2001, **7** (1): 41-47
- [21] Dubey RK, Zhang HY, Reddy SR, Boegehold MA, Kotchen TA. Pioglitazone attenuates hypertension and inhibits growth of renal arteriolar smooth muscle in rats. *Am J Physiol*, 1993, **265** (4 Pt 2): R726-32
- [22] Yamamoto K, Ohki R, Lee RT, Ikeda U, Shimada K. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma activators inhibit cardiac hypertrophy in cardiac myocytes. *Circulation*, 2001, **104** (14): 1 670-675
- [23] Sakai S, Miyauchi T, Tomobe Y, Ogata T, Goto K, Yamaguchi I. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma activators inhibit endothelin-1-related cardiac hypertrophy in rats. *Clin Sci*, 2002, **103** (Suppl 48): 16S-20S
- [24] Asakawa M, Takano H, Nagai T, Uozumi H, Hasegawa H, Kubota N, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma plays a critical role in inhibition of cardiac hypertrophy in vitro and in vivo. *Circulation*, 2002, **105** (10): 1 240-246
- [25] Devereux RB, Roman MJ, Paranicas M, O'Grady MJ, Lee ET, Wely TK, et al. Impact of diabetes on cardiac structure and function. *Circulation*, 2000, **101** (19): 2 271-276
- [26] Hirayama H, Sugano M, Abe N, Yonemochi H, Makino N. Determination of left ventricular mass by echocardiography in normotensive diabetic patients. *Jpn Circ J*, 2000, **64** (12): 921-924
- [27] Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, Kalden JR, Antoni C, Smolen JS, et al. Randomised double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha (cA-2) versus placebo in rheumatoid arthritis. *Lancet*, 1994, **344** (8930): 1 105-110
- [28] Shioi T, Matsumori A, Kakio T, Kihara Y, Sasayama S. Proinflammatory cytokine inhibitor prolongs the survival of rats with heart failure induced by pressure overload. *Jpn Circ J*, 2001, **65** (6): 584-585

(此文编辑 文玉珊)

•征订•

## 欢迎订阅 2004 年《中国医学文摘·内科学》杂志

本刊是由国家科技部批准出版、卫生部主管的国内外公开发行的医学文献检索期刊,为国家级杂志。本刊所收集文献来自公开发行的国内医学杂志和学报 200 余种,杂志名录公布于每卷第一期。收集内容为我国内科领域的新动态、新技术、新方法和新经验。具体栏目包括:传染病和寄生虫病、呼吸系统疾病、循环系统疾病、消化系统疾病、泌尿系统疾病、血液系统疾病、神经系统疾病、精神病、免疫和结缔组织疾病、内分泌和遗传性疾病、营养和代谢疾病、临床药学、中毒及其他等,年终编写“医学主题词索引”和“作者索引”。内容丰富,信息量大,是内科教学、医学科研、内科临床及信息工作者必不可少的参考书和工具书。本刊为 16 开本,双月刊,每期文摘 96 页。国际标准号 ISSN 1001-4136,国内统一刊号 CN 45-1121/R,国内邮发代号 48-37,全年 6 期,每期定价 8.50 元,全年 51.00 元(含邮资)。欢迎广大读者积极到当地邮局订阅,亦可直接向本刊编辑部订阅。地址:广西南宁市东葛路 20-1 号《中国医学文摘·内科学》编辑部;电话:0771-5887259;邮编:530022;电子信箱:(E-mail): nkxwz@gxmi.net;网址:www.gxmi.net。