

# 过氧化体增殖物激活型受体与脂代谢和动脉粥样硬化

易 光 辉

(南华大学心血管疾病研究所, 湖南省衡阳市 421001)

## 1 过氧化体增殖物激活型受体的发现、性质、亚型、激活剂

### 1.1 过氧化体增殖物激活型受体的发现

该受体名称来源于贝特类药物对啮齿类动物肝脏过氧化体增殖效应。1987 年发现和鉴定了过氧化体增殖物结合蛋白。1990 年 Issemann 和 Green 从小鼠肝脏克隆出过氧化体增殖物激活型受体(peroxisome proliferators activated receptors, PPAR)。随后,不同实验室先后从人类等其他种属克隆出 PPAR 的同类物。PPAR 的表达水平受各种刺激物的调节,如生理节律、饥饿、应激、寒冷等。此外,多种因子,如皮质固醇类、胰岛素、佛波酯、多种细胞因子等也影响 PPAR 的表达。

### 1.2 过氧化体增殖物激活型受体的性质

过氧化体增殖物激活型受体(PPAR)属核内受体大家族成员,经配基活化后,PPAR $\alpha$ 、PPAR $\gamma$  和 PPAR $\beta/\delta$  通过与视黄酸类 X 受体形成异二聚体,并与靶基因调控区域的 PPAR 反应元件(PPRE)结合,调节基因转录。这些 PPRE 通常由 1 或 2 个核苷酸间隔的 6 核苷酸正向重复序列(DR1 或 DR2)构成。PPAR 也可以通过蛋白-蛋白相互作用和辅因子竞争作用与核因子  $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)、信号转导物和转录活化物(STAT)、活化蛋白 1(AP-1)、活化 T 细胞核因子、CAAT 盒/增强子结合蛋白、Smad3 信号通路相互影响,以非 DNA 结合方式阻抑基因的转录。

### 1.3 过氧化体增殖物激活型受体的三种亚型及其在组织中的特异性

在哺乳动物中已经确定 PPAR 有三种亚型,即 PPAR $\alpha$ 、PPAR $\beta$ (PPAR $\delta$ )和 PPAR $\gamma$ 。PPAR $\alpha$  主要在脂肪酸代谢组织表达,而 PPAR $\gamma$  则主要在脂肪组织、乳腺、及其他多种组织中表达,PPAR $\beta/\delta$  在几乎所有的组织中有表达。

### 1.4 过氧化体增殖物激活型受体的配基以及激活剂

脂肪酸(FA)和脂肪酸衍生化合物是 PPAR $\alpha$  和 PPAR $\gamma$  的天然配基,如亚油酸、 $\alpha$  亚麻酸、 $\gamma$  亚麻酸、花生四烯酸、二十二碳六烯酸(DHA)、二十碳五烯酸(EPA)、油酸和反油酸等,通过脂氧酶途径产生的来自花生四烯酸的衍生物天然二

十碳烷酸,如 8-S-羟四烯酸[8(S)-HETE]、8(R)-HETE、8(S)-HEPE、白三烯 B<sub>4</sub> 以及来自氧化脂蛋白的氧化磷脂可以使 PPAR $\alpha$  活化。PPAR $\gamma$  是通过环氧酶途径形成的二十碳烷酸的代谢产物的受体,例如前列腺素,包括 15 脱氧前列腺素 J<sub>2</sub>(15dPGJ<sub>2</sub>)、PGJ<sub>2</sub>、PGH<sub>1</sub>、PGH<sub>2</sub>、白三烯以及通过脂氧酶途径产生的 15-羟四烯酸。与 PPAR $\alpha$  和 PPAR $\gamma$  相似,PPAR $\beta/\delta$  的受体是不饱和脂肪酸。

PPAR 的药物配基有以下几种:降脂药 Wy14643、西普洛贝特(Ciprofibrate)、氯贝特(Clofibrate)、GW2331、ETYA、是 PPAR $\alpha$  的激活剂,苯扎贝特(Bezafibrate)、GW2433、ETYA 是 PPAR $\beta$  的激活剂;胰岛素增敏剂噻唑烷酮类(TZDs)、西普洛贝特、GW2331、BRL49653 是 PPAR $\gamma$  的激活剂。

## 2 过氧化体增殖物激活型受体与脂质代谢

### 2.1 过氧化体增殖物激活型受体 $\alpha$ 对脂质代谢的作用

对于啮齿类动物,无论在饱食还是饥饿状态 PPAR $\alpha$  在脂肪酸代谢中起关键作用。在极度饥饿时,PPAR $\alpha$  的活性和表达被诱导,动员脂肪酸降解代谢产生酮体,后者作为肝外组织的能量来源。对于人类,PPAR $\alpha$  被贝特类药物所活化,通过对多种代谢途径的作用,使血浆甘油三酯水平降低。贝特类增加脂肪酸的摄取和降解代谢,从而限制肝脏产生甘油三酯和极低密度脂蛋白(VLDL)。这些药物同时还可以增强细胞内甘油三酯的代谢。细胞内脂肪酸的浓度在一定程度上是由其被细胞摄取的状况调节的,脂肪酸的摄取又是通过各种不同的转运物介导的,如脂肪酸转运蛋白 1(FABP1)和脂肪酸转位酶(FAT/CD36)。经贝特类药物处理,啮齿动物肝脏中 FABP1 和 FAT/CD36 mRNA 表达水平被诱导增加。而格列酮类药物则使白脂肪组织中的这些基因表达水平增加。此外,肝脏细胞内 FABP 和 L-FABP 的表达水平可被贝特类药物调节。PPAR $\alpha$  激动剂对小肠 L-FABP 的表达没有调节作用,而 PPAR $\alpha$  缺失小鼠经一种新的 PPAR $\beta/\delta$  特异性激动剂(GW2433)处理后,小肠 L-FABP 表达增加,说明 PPAR $\beta/\delta$  对与脂肪酸代谢有关的基因表达也有调节作用。

细胞内脂肪酸的流动受一种关键蛋白的调节,即乙酰辅酶 A 合成酶(ACS),这种酶催化脂肪酸的酯化,使脂肪酸在细胞内滞留。PPAR $\alpha$  和 PPAR $\gamma$  通过对 ACS 表达的调节作用使脂肪酸流动趋极化。PPAR $\alpha$  还通过对肌肉和肝脏肉毒碱棕榈酰转移酶 iv 和 ①以及几种线粒体脂肪酸降解代谢酶

的刺激作用诱导这些组织线粒体内脂肪酸的摄取和降解代谢。在 PPAR $\alpha$  缺失雄性小鼠观察到, 线粒体脂肪酸输入被抑制, 心脏和肝脏有大量脂质蓄积, 血糖浓度低。这种抑制作用在野生型小鼠将导致 PPAR $\alpha$  靶基因的反馈新上调, 而在 PPAR $\alpha$  缺失小鼠则没有这种反馈性上调作用发生。

过氧化体增殖物激活型受体  $\alpha$  (PPAR $\alpha$ ) 调控线粒体羟甲基戊二酰辅酶 A 合酶的表达, 从而促进酮体的合成。PPAR $\alpha$  诱导啮齿类动物肝脏与过氧化物酶体  $\beta$  氧化反应有关的多种酶, 但对人肝脏则没有这种作用。细胞内脂解活性是由脂蛋白脂肪酶(LPL) 活性所控制。贝特对 PPAR $\alpha$  的激活通过诱导肝脏 LPL 的表达以及抑制肝脏载脂蛋白 C ④ (LPL 活性和脂蛋白残粒降解代谢的抑制物) 的表达来调节 LPL 的活性。以上效应将导致脂解作用和富含甘油三酯脂蛋白的降解代谢, 从而降低血浆甘油三酯水平。PPAR $\alpha$  和载脂蛋白 E 双敲除小鼠实验证实了 PPAR $\alpha$  在调节血循环 VLDL 水平中的作用, 实验观察到喂食高脂饲料后这种动物的 VLDL 的生成比对照小鼠明显增加。

## 2.2 过氧化体增殖物激活型受体 $\gamma$ 对脂质代谢的作用

格列酮类药物也可以影响血循环游离脂肪酸、胆固醇和甘油三酯的水平。在肥胖动物模型观察到, TZDs 和非 TZDs 格列酮类药物通过诱导脂解作用(即通过激活脂肪细胞 LPL 表达)降低循环血甘油三酯水平, 清除富含甘油三酯的脂蛋白。给啮齿类动物同时给予 PPAR $\alpha$  和 PPAR $\gamma$  激活物观察到更加明显的降血清甘油三酯作用。这种作用可能是由于对肝脏载脂蛋白 C ④和脂肪组织 LPL 表达的联合作用所致。PPAR $\gamma$  对 LPL 的诱导作用促进脂肪酸的转送, 而对 FABP 和 ACS 的诱导则导致对脂肪酸摄取的增加。以上作用最终导致脂肪组织储存甘油三酯增加。PPAR $\gamma$  还可以调理与脂肪酸和甘油三酯合成有关的酶的表达, 如苹果酸酶。虽然在动物实验中观察到 PPAR $\gamma$  激动剂降低血清甘油三酯的作用, 但其在人类的降甘油三酯的作用还一直存有争议。

## 2.3 过氧化体增殖物激活型受体对 HDL 代谢和逆向胆固醇转运(RCT) 途径的影响

RCT 介导胆固醇从外周细胞向肝细胞的向心性转运。胆固醇流出是 RCT 的第一步, 或通过被动扩散, 或通过跨膜转运体实现, 后者如 B 类 I 型清道夫受体(SR- BI/CLA- 1) 和 ATP 结合盒 A1(ABCA1) 蛋白类。PPAR $\alpha$  和 PPAR $\gamma$  活化物诱导人巨噬细胞 SR- BI/CLA- 1 蛋白表达水平增加, 而这所有三种 PPAR 同型异构体的配基都能够诱导 ABCA1 表达。PPAR $\alpha$  和 PPAR $\gamma$  是通过诱导核内肝 X 受体  $\alpha$  (LXR $\alpha$ ) 的表达增加这种间接作用机制从而诱导 ABCA1 的表达。然而, PPAR $\beta/\delta$  活化物诱导 ABCA1 表达的分子机制可能不依赖于 LXR $\alpha$ 。ABCA1 表达水平增加导致巨噬细胞胆固醇流出增加。ABCA1 在调控血浆 HDL 胆固醇水平上的重要作用在 ABCA1 基因突变病人(表现为家族性 HDL 缺陷以及 Tangier 氏病) 得到印证。

载脂蛋白 AI 和 A ⑤是 HDL 主要载脂蛋白。在人类,

PPAR $\alpha$  通过这两种基因启动子区域 PPRE 结合, 增加载脂蛋白 A- iv和载脂蛋白 A- ⑤基因转录, 这也是贝特类药物治疗后血清 HDL 水平增加的一种效应。虽然说血浆载脂蛋白 A- iv增加的益处毫无疑问, 但载脂蛋白 A- ⑤在动脉粥样硬化中的作用却一直存有争议。高表达人载脂蛋白 A- ⑤可以防止动脉粥样硬化的发生。PPAR $\beta/\delta$  激动剂也可以增加胰岛素抵抗小鼠和肥胖恒河猴的血浆 HDL 胆固醇浓度。但这种 PPAR $\beta/\delta$  升高 HDL 胆固醇作用的分子机制目前还不是十分明了。

最近的研究表明, PPAR $\alpha$  激动剂诱导磷脂转运蛋白 (PLTP) 的表达和活性增加, PLTP 是一种促使小鼠磷脂从 VLDL/LDL 向 HDL 转移的酶。经非贝瑞特处理的小鼠, PLTP 使高密度脂蛋白明显增加。这种作用也具有抗动脉粥样硬化的效应, 因为 PLTP 缺陷可导致动脉粥样硬化病变倾向性增加, 这种敏感性的增加归结为 PLTP 至内皮细胞的抗氧化性转运减少。然而, 尽管贝特类药物对大鼠肝脏 HDL- 重构酶表达的影响, 如对 PLTP 和卵磷脂: 胆固醇酰基转移酶(LCAT) 的表达业已明确, 但关于人类这些蛋白的表达调控还知之甚少。

胆固醇从肝脏分泌到胆汁或转变为胆酸后被排出。PPAR $\alpha$  在调控胆酸合成及其组成中的作用目前还不清楚。有些甚至还存在争议。但实验表明, PPAR $\alpha$  诱导肝脏 LXR $\alpha$  的表达, LXR $\alpha$  可上调胆固醇 7 $\alpha$  羟化酶(CYP7A1) 的表达, 而贝特类药物却降低啮齿动物和人类这种酶的活性。另由人报道的实验结果却与此结果相反, 发现 PPAR $\alpha$  是鼠类和人类 CYP7A1 启动子活性的正性调节物。因此, PPAR $\alpha$  在 CYP7A1 表达和活性中的作用还不十分明了。然而, PPAR $\alpha$  的激活可诱导胆固醇 12 $\alpha$  羟化酶(CYP8B1) 的表达, 这种酶决定胆石发生指数(胆酸与鹅脱氧胆酸的比值)。

## 3 过氧化体增殖物激活型受体与动脉粥样硬化

### 3.1 过氧化体增殖物激活型受体对动脉粥样硬化病变过程的影响

动脉粥样硬化是一种以动脉壁脂质蓄积为特征的复杂病变过程。动脉粥样硬化病变的起始过程主要是各种细胞类型的吸附、参与和活化, 这些细胞包括单核细胞/巨噬细胞、T 淋巴细胞、内皮细胞和内膜平滑肌细胞。这些细胞的活化触发局部炎症反应。作为脂质和脂蛋白代谢的调节物, PPARs 调控血浆胆固醇和甘油三酯水平, 后者也正是冠状动脉性心脏病的主要危险因素。临床研究显示, 贝特类药物可防止动脉粥样硬化病变的进展。虽然关于格列酮对人体脂质代谢的资料还不多, 但有研究报道, PPAR $\gamma$  配基曲格列酮抑制啮齿动物 SMC 增至, 减少颈动脉内膜和中膜厚度。PPARs 在大多数类型的血管细胞以及动脉粥样硬化病变部位有表达, 影响动脉粥样硬化病变过程。

( 待续 )