

过氧化体增殖物激活型受体与脂代谢和动脉粥样硬化(二)

易光辉 教授 医学博士

(南华大学心血管疾病研究所, 湖南省衡阳市 421001)

3.2 过氧化体增殖物激活型受体对动脉粥样硬化早期病变的调理作用

过氧化体增殖物激活型受体(PPAR)调节化学趋化因子和对内皮细胞的黏附作用。PPAR α 和PPAR γ 抑制凝血酶诱导的内皮素1(ET-1)表达,内皮素1是一种强烈血管收缩多肽和平滑肌细胞增殖诱导物。虽然PPAR γ 配基对引起单核细胞化学趋化作用的化学趋化因子单核细胞趋化蛋白1(MCP-1)的抑制作用已经十分明确,但PPAR α 激活物是否也有这种作用还不十分清楚。有研究报道显示,天然和人工合成的PPAR α 配基刺激人主动脉内皮细胞合成MCP-1。但也有研究报道显示,贝特类药物减少人脐静脉内皮细胞C反应蛋白(CRP)诱导的内皮素表达。PPAR γ 的激活阻断内皮细胞干扰素 γ (IFN- γ)诱导的10-kD蛋白(一种IFN- γ 诱导产生的单核细胞因子),并阻断IFN诱导性T细胞 α 化学趋化物,这种细胞因子可促使T细胞参与到炎症部位。而且,PPARs对T淋巴细胞和免疫活性和增殖具有调理作用。格列酮类药物降低单核细胞MCP-1跨膜受体CCR2的表达。PPAR α 和PPAR γ 激活物降低细胞因子诱导的血管细胞黏附分子1(VCAM-1)和细胞间黏附分子1(ICAM-1)的表达。这些黏附分子在白细胞和单核细胞参与到动脉粥样硬化病变部位起着关键作用。体内研究结果表明,troglitazone可显著地减少单核细胞/巨噬细胞在载脂蛋白E缺陷小鼠动脉粥样硬化病变部位的浸润。

3.3 PPARs对动脉粥样硬化斑块内脂质蓄积的调控作用

虽然PPARs对巨噬细胞的分化没有影响,但对巨噬细胞的胆固醇内稳态却起着重要作用。如上所述,PPAR α 、PPAR γ 和PPAR β/δ 的激活物可诱导ABCA1和SR-Biv的表达,从而促进巨噬细胞胆固醇的流出。通过转录后修饰作用机制,PPAR γ 配基降低摄取氧化LDL的SR-A蛋白水平。此外,PPAR γ 激动剂也能诱导CD36表达增加,这是一种巨噬细胞氧化LDL的清道夫受体。以上两种作用相抵的净效应是,PPAR α 和PPAR γ 两者都不会使巨噬细胞内胆固醇蓄积,也不会促使泡沫细胞形成。与此作用相反,PPAR β/δ 的激活增加与脂质摄取和储存有关的基因表达,如SR-Biv、CD36,而且实验证明在THP-1人巨噬细胞分化过程PPAR β/δ 表达是增加的。以上实验结果表明PPAR β/δ 是促进巨噬细胞胆固醇蓄积的,并且提示PPAR β/δ 在动脉粥样硬化病理过程中起重要作用。PPAR γ 的抗动脉粥样硬化作用在动脉粥样硬化动物模型研究中进一步得到证实。用rosiglitazone和GW7845处理LDL受体缺失雄性小鼠,发现动脉粥样硬化病变进程延缓,内膜黄色瘤中巨噬细胞蓄积减少。但令人奇怪的事,经

PPAR γ 配基处理后,这种LDL受体缺失雌性小鼠却的动脉粥样硬化病变程度没有减轻。研究人员认为,这种现象可能是因为经PPAR γ 配基处理后,雌性小鼠的HDL水平降低有关。HDL降低的机制可能与PPAR γ 配基对雌激素和孕激素的影响有关,因为在进一步的实验研究中,如果将雌性小鼠卵巢切除后,这种小鼠对PPAR γ 配基处理后的反应与雄性小鼠基本一样。用troglitazone处理载脂蛋白E缺失小鼠后,无论在雄性鼠还是雌性鼠,都观察到主动脉脂肪条纹的形成受到抑制,同时还有HDL胆固醇升高以及主动脉壁CD36表达增加。但令人费解的是,同样饲喂高脂饮食,载脂蛋白E和PPAR α 都缺失的小鼠比只有载脂蛋白E缺失的对照小鼠的动脉粥样硬化病变程度轻。而且发现,这种载脂蛋白E和PPAR α 双敲除的小鼠之动脉粥样硬化脂蛋白水平更高,但同时也有胰岛素敏感性增加和血压降低现象。PPAR α 缺失动物血压降低可能与其动脉粥样硬化病变程度减轻有关,尽管致动脉粥样硬化的脂蛋白水平是升高的。另有实验观察到与上述不同的实验结果,将PPAR α 缺失小鼠骨髓移植到经放射线照射的载脂蛋白E缺失小鼠,发现比未经骨髓移植的小鼠发生更加严重的动脉粥样硬化病变。说明巨噬细胞表达PPAR α 是抑制动脉粥样硬化早期病变形成。因为PPAR α 缺失的巨噬细胞和主动脉肿瘤坏死因子 α (TNF- α)和白细胞介素6(IL-6)产生增加,提示PPAR α 对动脉粥样硬化病变形成的抑制作用可能与其对血管壁炎症反应时的细胞因子产生进行调理的有关。

3.4 过氧化体增殖物激活型受体与局部炎症反应

动脉粥样硬化病变过程,血管壁细胞的活化导致促炎症分子释放,引发慢性炎症反应。许多研究表明,PPARs抑制炎症基因的表达,如细胞因子、金属蛋白酶、急性相反应物。在各种免疫细胞和血管细胞,PPARs均显示出明显的抗炎作用,这些细胞包括单核细胞/巨噬细胞、内皮细胞、血管平滑肌细胞、树突状细胞、T淋巴细胞等。人单核细胞与PPAR γ 天然配基PGJ2以及人工合成配基共孵育后,炎症细胞因子的产生受到抑制,如TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8、IL-10。然而,大多数实验都是用的PGJ2,这并不是PPAR γ 的特异性激动剂,它还有不依赖PPAR的作用机制。而且,即使在缺失PPAR γ 的胚胎干细胞来源的巨噬细胞也观察到PPAR γ 激动剂具有一定的抗炎作用,虽然所用的浓度非常高。因此,PPAR γ 激动剂格列酮类药物和天然配基的抗炎作用可能既有PPAR γ 依赖的,也有非PPAR γ 依赖的机制存在。PPAR α 激动剂抑制人主动脉平滑肌细胞诱导性环氧酶-2(COX-2)和IL-6的表达。(待续)