

·文献综述·

[文章编号] 1007-3949(2005)13-05-0662-05

# 过氧化体增殖物激活型受体各亚型 与动脉粥样硬化形成

胡 琴, 张 运

(教育部和卫生部心血管重构和功能研究重点实验室 山东大学齐鲁医院心内科, 山东省济南市 250012)

[关键词] 病理学与病理生理学; 动脉粥样硬化发病机制; 综述; 过氧化体增殖物激活型受体; 炎症

[摘要] 大量资料证实转录因子过氧化体增殖物激活型受体在动脉粥样硬化形成中起重要调控作用。过氧化体增殖物激活型受体核受体家族成员之一, 作为配体活化的转录因子, 最初被发现能够调节各种代谢通路。过氧化体增殖物激活型受体 $\alpha$ 、 $\gamma$ 和 $\beta/\delta$ 各亚型的配体衍化物有60%~80%的同源性, 但其配体和靶基因的特异性显著不同。过氧化体增殖物激活型受体各亚型在组成血管壁的各种细胞中均有表达, 具有抗炎和潜在抗动脉粥样硬化特性。动物模型和临床研究表明活化的过氧化体增殖物激活型受体 $\alpha$ 和过氧化体增殖物激活型受体 $\gamma$ 直接作用于血管壁, 减缓动脉粥样硬化的进程。目前尚无资料证明过氧化体增殖物激活型受体 $\beta/\delta$ 激动剂在动脉粥样硬化形成中有何作用。认识过氧化体增殖物激活型受体 $\alpha$ 和过氧化体增殖物激活型受体 $\gamma$ 激动剂的血管保护作用并在心血管病高危患者中使用, 具有重要的临床价值。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

过氧化体增殖物激活型受体(peroxisome proliferator activated receptors, PPAR)是依赖配体活化的转录因子, 与固醇和甲状腺激素受体同属于核受体家族。配体活化的PPARs与维甲酸X受体(retinoic acid X receptors, RXR)形成异二聚体后, PPAR:RXR复合物识别靶基因启动子内部的PPAR反应元件(PPAR response elements, PPRE), 精确地调控靶基因的表达。PPRE具有AGGTCA的重复结构, 中间有1~2个核苷酸(DR1或DR2)。此外, PPAR的转录调控还需辅抑制子的协助。PPARs也能经其它信号通路以非DNA结合的方式抑制特定基因的表达<sup>[1]</sup>。已经发现PPAR有 $\alpha$ 、 $\gamma$ 和 $\beta/\delta$ 三个亚型, 其配体和DNA结合域有60%~80%的同源性。脂肪酸是PPARs三个亚型的共同配体。不饱和脂肪酸、氧化的衍生物及调脂药如贝特类包括非诺贝特和吉非罗齐等活化PPAR $\alpha$ 调控与脂质代谢相关的基因表达。与PPAR $\alpha$ 不同, PPAR $\gamma$ 是葡萄糖代谢平衡和脂肪细胞生成的重要调控子。脂肪酸和其衍生物如HODE、前列腺素衍生物(如15D-PGJ2)以及临床上用于治疗2型糖尿病的胰岛素增敏剂分别是PPAR $\gamma$ 的天然和合成配体。PPAR $\beta/\delta$ 的配体是不饱和脂肪酸、前列腺素和一些正在临床试用的人工合成衍生物。PPAR $\beta/\delta$ 刺激心肌和骨骼肌细胞的脂肪酸氧化<sup>[2]</sup>。PPAR $\alpha$ 和 $\gamma$ 的生理功能已经基本明确, 但PPAR在血管中的整体作用尚存争议。本文分别就PPAR各亚型在血管壁和动脉粥样硬化形成中的作用和相关临床研究作一综述。

## 1 过氧化体增殖物激活型受体 $\alpha$ 与动脉粥样硬化形成

### 1.1 过氧化体增殖物激活型受体 $\alpha$ 与血管壁细胞

过氧化体增殖物激活型受体 $\alpha$ 在组成血管壁细胞中的作用基本明确。内皮细胞、血管平滑肌细胞、单核巨噬细胞和T淋巴细胞均有PPAR $\alpha$ 表达。活化的PPAR $\alpha$ 可以直接作用于血管壁<sup>[3]</sup>。PPAR $\alpha$ 调节白细胞聚集粘附人血管内皮细胞的整个过程。内皮和内皮下细胞释放的化学趋化因子促进白细胞(主要是单核细胞和T淋巴细胞)与内皮细胞粘附分子结合, 聚集和粘附至动脉损伤处。PPAR $\alpha$ 的合成配体如非诺贝特、WY14643减少细胞因子诱导血管细胞粘附分子(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)的表达, 抑制单核细胞粘附到活化的内皮细胞, 这一作用部分抑制VCAM-1启动子与NF- $\kappa$ B活化。目前PPAR $\alpha$ 激动剂在内皮趋化因子表达中的作用尚存争议。研究发现活化PPAR $\alpha$ 并不影响IFN- $\gamma$ 诱导的T细胞特异性的CXC趋化因子如: 蛋白-10(IFN- $\gamma$  inducible protein of 10 kDa, IP-10)、单核因子(monokine induced IFN- $\gamma$ , Mig)、趋化因子(IFN- $\gamma$ inducible T-cell chemoattractants, FTAC)等基因表达, 也不改变单核细胞趋化蛋白1(monocyte chemoattractant protein 1, MCP-1)的转录<sup>[4]</sup>。但是, 氧化的磷脂能活化内皮细胞上PPAR $\alpha$ , 诱导MCP-1和IL-8表达, 说明PPAR $\alpha$ 有潜在的促炎作用。可见, PPAR $\alpha$ 体外抗炎作用有赖于特定的细胞、组织和靶基因。

内皮细胞平衡NO和ET-1的分泌来调节血管张力, ET-1还能促进血管平滑肌细胞的增殖。内皮NO合酶(NO synthase, NOS)促进NO合成。脂质失衡、NO分泌不足导致血管内皮功能不全和病变进展。合成和天然的PPAR $\alpha$ 激动剂如非诺贝特和二十碳五烯酸(eicosapentaenoic acid, EPA)增加内皮NOS合成和NO分泌, 具有血管保护作用<sup>[5]</sup>; 而且

[收稿日期] 2004-10-15 [修回日期] 2005-05-11

[作者简介] 胡 琴, 博士后, 副教授, 现在贵阳医学院附属医院心内科工作, 主要从事动脉粥样硬化基因治疗研究, 电话为0531-85930097, E-mail为annettehu@163.com。通讯作者张 运, 中国工程院院士, 从事动脉粥样硬化基础与临床研究, 电话为0531-82169139, E-mail为yur.zhang@163.com。

PPAR $\alpha$  激动剂能减少凝血酶和氧化型低密度脂蛋白(oxidized low-density lipoprotein receptor, ox-LDL) 诱导的 ET-1 表达<sup>[6]</sup>。可见, PPAR $\alpha$  从多环节改善内皮功能。

活化的 PPAR $\alpha$  抑制 IL-1 诱导的 IL-6、前列环素和环氧合酶 2(cyclooxygenase 2, COX-2) 生成, 抑制血管平滑肌细胞增殖。目前已明确 PPAR $\alpha$  在单核巨噬细胞中的作用, 如泡沫细胞形成、脂质代谢和抑制炎症等。单核细胞进入内皮下区后, 分化为巨噬细胞并吞噬大量脂质成为泡沫细胞, 这种异常的脂质沉积是动脉粥样硬化的一个明显特征。而单核细胞在分化成巨噬细胞后 PPAR $\alpha$  的表达进一步上调。高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL) 受体的清除受体 B1(scavenger receptor class B type 1, CLA-1/SRB-1) 和 ATP 结合转运子 A1(ATP binding cassette transporter A1, ABCA1) 等都是 PPAR $\alpha$  作用的靶基因。因此活化的 PPAR $\alpha$  诱导上述基因表达, ABCA1 促进载脂蛋白 A1 调节胆固醇的逆转运。这样, PPAR $\alpha$  促进未酯化的胆固醇转出巨噬细胞, 抑制脂质条纹形成<sup>[6]</sup>。而且, PPAR $\alpha$  下调巨噬细胞的载脂蛋白 B48 残粒受体表达, 减少糖化 LDL 和甘油三酯丰富的残余脂蛋白, 这在合并糖尿病和代谢综合征的患者极其重要<sup>[7]</sup>。可见, PPAR $\alpha$  在胆固醇的逆转运和抑制泡沫细胞形成中起重要作用。

单核巨噬细胞活化与动脉粥样硬化形成关系密切。血管平滑肌细胞和胞外基质组成的纤维帽以及大的坏死脂质核心构成了动脉粥样硬化主要病变。斑块的脆性决定于纤维帽厚度。薄纤维帽诱导斑块不稳定、发生破裂、血栓形成。单核巨噬细胞聚集在斑块肩部也是斑块破裂的主要原因。活化的 PPAR $\alpha$  抑制单核巨噬细胞组织因子(tissue factor, TF) 和基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP) 的表达, 减少血栓形成、稳定斑块<sup>[8]</sup>。此外, 共同活化 PPAR $\alpha$ 、PPAR $\gamma$ 、TNF- $\alpha$  和 IFN- $\gamma$  能够促进单核细胞凋亡。适度地诱导凋亡能够减少炎症细胞因子和基质降解酶的产生以稳定斑块, 但过度的凋亡却适得其反。T 淋巴细胞与动脉粥样硬化形成密切相关。T 淋巴细胞(主要是 CD4<sup>+</sup> 细胞) 进入内皮下, 在特定抗原如 ox-LDL 的作用下由 Th0 分化成 Th1 细胞并释放大促炎因子, 如 IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$  和 IL-2。这些细胞因子可以进一步激活其它血管壁细胞。活化的 PPAR $\alpha$  和 PPAR $\gamma$  抑制 Th1 细胞释放炎症因子, 这表明 PPARs 在血管壁炎症中起重要调节作用<sup>[9]</sup>。

## 1.2 过氧化体增殖物激活型受体 $\alpha$ 的在体研究

BECAIT 和 DAIS 等大型临床实验显示非诺贝特显著改善动脉粥样硬化疾病进程<sup>[10]</sup>。PPAR $\alpha$  基因多态性证明了 PPAR $\alpha$  基因突变和冠状动脉粥样硬化、缺血性心脏病之间的关系<sup>[11]</sup>。研究发现运用不同的贝特类药物(如环丙贝特、非诺贝特、吉非诺齐) 治疗 2 型糖尿病患者, NO 介导的血管反应—缺血后血流调节的臂动脉血管扩张均能获得改善<sup>[12]</sup>。在无糖尿病的高脂血症和冠心病患者中也观察到类似结果。在啮齿类动物模型中观察到 PPAR $\alpha$  激动剂抗动脉粥样硬化作用目前受下列因素制约: PPAR $\alpha$  激动剂会导致肝脏过氧化物酶体的增殖反应, 有致癌作用; ④在 LDLR<sup>-/-</sup> 和载脂蛋白 E<sup>-/-</sup> 复制的经典动脉粥样硬化模型中, PPAR $\alpha$  激动剂反

而增加甘油三酯水平。活化的 PPAR $\alpha$  甚至促进小鼠动脉粥样硬化发生。与 PPAR $\alpha$ <sup>+/+</sup> 载脂蛋白 E<sup>-/-</sup> 小鼠比较, PPAR $\alpha$ <sup>-/-</sup> 载脂蛋白 E<sup>-/-</sup> 小鼠胰岛素抵抗和动脉粥样硬化病变明显减轻<sup>[13]</sup>。环丙贝特能显著增加载脂蛋白 E<sup>-/-</sup> 小鼠血清促动脉粥样硬化脂蛋白水平, 加重动脉粥样硬化病变<sup>[14]</sup>。但非诺贝特不影响高脂喂养的载脂蛋白 E<sup>-/-</sup> 小鼠血脂水平, 减少降主动脉粥样硬化形成, 而对主动脉窦无类似作用。这说明 PPAR $\alpha$  抗动脉粥样硬化特性来源于直接的血管作用, 似乎与血脂无关。研究发现非诺贝特显著缩小与人类极其相似的混合血脂紊乱模型——载脂蛋白 E2<sup>-/-</sup> 小鼠动脉粥样硬化病变。因此 PPAR $\alpha$  抗动脉粥样硬化作用可能与降低总胆固醇和升高高密度脂蛋白以及直接的血管作用有关。虽然 PPAR $\alpha$  在动脉粥样硬化中的作用并不完全清楚, 但临床实验已经证明非诺贝特能够减缓尤其是合并糖尿病的冠心病患者动脉粥样硬化进程和心血管事件的发生。

最近就 PPAR $\alpha$  与缺血损伤和心室肥厚动物模型心功能的关系有一定研究。生理和病理刺激均能诱发左心室肥厚, 引起收缩功能不全, 最终导致心力衰竭。研究发现肥厚与衰竭心肌 PPAR $\alpha$  的基因表达和活性下调, 心肌能量底物的利用发生改变<sup>[15]</sup>。而下调的 PPAR $\alpha$  信号通路是维持心功能的重要因素。反之, PPAR $\alpha$  过度表达致心脏脂质沉积和心功能不全, 类似于糖尿病心脏改变。然而, PPAR $\alpha$  激动剂减少了甘油三酯向肝外组织如心脏的运送, 这可以解释糖尿病患者心肌 PPAR $\alpha$  信号变化。最近发现 PPAR $\alpha$  基因多态性与压力和血压应激下的左心室肥厚有一定联系, 推测 PPAR $\alpha$  与人类的左心室肥厚是相关的<sup>[16]</sup>。左心室牵张能引发心室肥厚和心肌纤维化, 导致心功能不全、猝死。感兴趣的是, PPAR $\alpha$  激动剂减少内皮素 1 诱导的体外心肌细胞肥大, 抑制高血压大鼠左心室肥厚和间质纤维化。此外, PPAR $\alpha$  激动剂减少缺血/再灌注损伤心肌梗死面积, 改善内皮和心肌收缩和功能。与野生型小鼠比较, PPAR $\alpha$ <sup>-/-</sup> 小鼠对缺血损伤更敏感<sup>[17]</sup>。目前尚不清楚 PPAR $\alpha$  激动剂改善心功能是否与平衡脂质、控制炎症、调节氧化还原反应和血管张力有关。

## 2 过氧化体增殖物激活型受体 $\gamma$ 与动脉粥样硬化形成

### 2.1 过氧化体增殖物激活型受体 $\gamma$ 与血管壁细胞

过氧化体增殖物激活型受体  $\gamma$  广泛分布在组成血管壁的细胞上。与 PPAR $\alpha$  作用相似, PPAR $\gamma$  抑制内皮细胞自发或胰岛素诱发的 ET-1 分泌, 增加 NO 分泌, 扩张血管。PPAR $\gamma$  激动剂格列酮减少高血压大鼠内皮细胞 ET-1 和氧自由基生成, 扩张血管, 影响血管重塑。与 PPAR $\alpha$  作用相反, 活化的 PPAR $\gamma$  抑制 IFN- $\gamma$  诱导人大隐静脉内皮细胞 IP-10、Mig、F-TAC 基因的表达, 伴有 T 细胞特异性的 CXCL 趋化因子减少。因此, PPAR $\gamma$  限制活化的 T 淋巴细胞聚集<sup>[4]</sup>。目前 PPAR $\gamma$  激动剂在内皮细胞凋亡中的作用尚存争议。Bishoff-Bailey 等<sup>[18]</sup>发现 15 $\mu$ g PGJ2 和环格列酮诱导内皮细胞凋亡, 而 Harnan 等<sup>[19]</sup>报道曲格列酮抑制内皮细胞凋亡。由此推测该作用不依赖于 PPAR $\gamma$ , 可能是不同药理特性所致。此外, 不同

血管床细胞的增殖状态决定了 PPAR $\gamma$  的表达量, 导致不同血管床与 PPAR $\gamma$  的不同亲和力。

血管生成与斑块破裂、瘤体形成和斑块内出血有关。Xin 等<sup>[20]</sup>证实活化的 PPAR $\gamma$  抑制血管内皮细胞生长因子 (VEGF1 和 VEGF2) 表达, 减少内皮管生成, 抑制新生血管形成。PPAR $\gamma$  激动剂还抑制瘦素和 VEGF 诱导的人内皮细胞移行, 由此推测 PPAR $\gamma$  激动剂具有血管保护作用。但是抑制新生血管形成却不利于冠心病患者侧枝循环形成。因此尚需进一步明确 PPAR $\gamma$  激动剂的血管保护作用。PPAR $\gamma$  激动剂曲格列酮与 15d-PGJ2 减少内皮细胞间粘附分子 1 和 VCAM-1 的表达, 抑制动脉粥样硬化小鼠单核巨噬细胞的粘附和聚集<sup>[21]</sup>。因此 PPAR $\gamma$  有一定的血管保护作用。

血管平滑肌细胞也是 PPAR $\gamma$  作用靶点。PPAR $\gamma$  激动剂抑制血管平滑肌细胞的移行, 减少基质降解酶和 AT $\text{①}$ 1 型受体生成, 抑制脂质条纹形成, 改善介入治疗后血管的损伤反应<sup>[22]</sup>。最近研究显示增殖血管平滑肌细胞的分化表型是依赖于 PPAR $\gamma$  信号通路的。Abe 等<sup>[23]</sup>观察到代表血管平滑肌细胞分化的两个标志物 MHC 和  $\alpha$  actin 的表达上调, 这部分依赖 GATA-6 的转录调控。感兴趣的是, Bishop Bailey 等<sup>[24]</sup>发现活化内膜 PPAR $\gamma$  功能显著地影响血管壁中膜血管平滑肌细胞的分化。PPAR $\gamma$  在血管平滑肌细胞的 DNA 复制和细胞增殖中起重要作用。曲格列酮增加 P27 水平, 减少蛋白磷酸化, 终止细胞周期<sup>[25]</sup>。此外, 曲格列酮以 Oct-1 依赖的方式增加生长停止和诱导 DNA 损伤 45 基因转录诱导细胞凋亡<sup>[26]</sup>。药理学和基因学研究揭示 PPAR $\gamma$  激动剂抑制血小板源性生长因子和胰岛素诱导的微小染色体维持蛋白表达、干预 E2F 信号通路, 阻断细胞循环和 DNA 复制<sup>[27]</sup>。

与 PPAR $\alpha$  作用相似, 单核细胞也有 PPAR $\gamma$  的表达, 在分化成巨噬细胞后其表达上调<sup>[28]</sup>。研究证实了 PPAR $\gamma$  激动剂在这些细胞中的抗炎和潜在的抗动脉粥样硬化作用。Recote 等<sup>[29]</sup>首次证明了 PPAR $\gamma$  在单核巨噬细胞中的抗炎作用, 结果显示活化的 PPAR $\gamma$  抑制 SRA 和单核细胞明胶酶基因转录, 减少诱导型 NOS 合成和骨桥蛋白表达, 促进抗炎细胞因子 IL-2 受体拮抗剂的释放, 限制 MHCII 类标志物的表达。这显示了 PPAR $\gamma$  具有多途径的抗炎作用。此外, PPAR $\gamma$  还调控巨噬细胞脂质平衡。PPAR $\gamma$  激动剂上调 CLA-1/SRB-1、ABCA1、ABCG1 和载脂蛋白 E 的表达, 促进巨噬细胞胆固醇转运, 抑制脂质条纹形成。另一方面, PPAR $\gamma$  激动剂却增加 CD36 表达, 促进泡沫细胞形成。然而, 最近研究表明 PPAR $\gamma$  并不增加整体脂质负荷水平, 不影响泡沫细胞的形成。而且有目的地突变巨噬细胞 PPAR $\gamma$  基因, 能够下调 ABCA1 和 CD36 基因的表达, 减少巨噬细胞胆固醇的逆转运<sup>[30]</sup>。PPAR $\gamma^{-/-}$  小鼠骨髓移植至放射线照射的 LDLR $^{-/-}$  小鼠, 加重后者动脉粥样硬化病变<sup>[31]</sup>。活化的 PPAR $\gamma$  增加 SRA/II 基因表达, 减少糖化 LDL 摄入, 增加酯化胆固醇在胞外的沉积。与 PPAR $\alpha$  相似, PPAR $\gamma$  下调巨噬细胞的载脂蛋白 B48 受体表达, 降低甘油三酯水平。总之, PPAR $\gamma$  激动剂在脂质条纹和动脉粥样硬化形成中发挥了有益作用。

过氧化体增殖物激活型受体  $\gamma$  激动剂也能调节 Th1 细

胞分泌细胞因子。罗格列酮与 15d-PGJ2 减少 IL-2 的释放和细胞增殖。小鼠炎症模型显示细胞因子分泌减少是由于 Th1 细胞向 Th2 细胞的转化。PPAR $\gamma$  激动剂限制 IFN- $\gamma$  和 TNF- $\alpha$  的表达, 抑制 T 淋巴细胞的促炎作用。IL-2 是增强 Th1 细胞反应的一个因子, 格列吡酮能够减少枯否氏细胞 IL-2 分泌, 加强 PPAR $\gamma$  在 Th1 细胞作用<sup>[32]</sup>。

## 2.2 过氧化体增殖物激活型受体 $\gamma$ 的在体研究

各种动物模型已经证实了 PPAR $\gamma$  激动剂在心血管疾病中的有益作用。Law 等<sup>[33]</sup>首先报道罗格列酮减少血管内皮损伤模型内皮过度增殖。Li 等<sup>[34]</sup>发现 PPAR $\gamma$  激动剂改善 LDLR $^{-/-}$  雄性小鼠动脉粥样硬化病变, 而雌性小鼠无改变, 推测不同性别小鼠对 PPAR $\gamma$  激动剂的反应有差异。虽然 PPAR $\gamma$  激动剂增加 CD36 的表达, 但动脉粥样硬化病灶尺寸减少了, 同时 TNF- $\alpha$  的表达减少, 血管壁炎症减轻。罗格列酮的上述作用在载脂蛋白 E $^{-/-}$  小鼠中也能观察到<sup>[35]</sup>。PPAR $\gamma$  激动剂能逆转心室肥厚, 改善缺血/再灌注损伤模型心肌收缩功能。PPAR $\gamma$  配体影响梗死后小鼠左心室扩张和心肌细胞肥大, 维持正常心功能。这可能与其抗炎和平衡 ET-1/NO 有关<sup>[36]</sup>。因此 PPAR $\gamma$  激动剂特别适宜于合并糖尿病的高危患者。

目前尚缺乏资料阐明 PPAR $\gamma$  激动剂与心血管死亡率的关系。各种研究集中在血清标志物上。罗格列酮改善内皮依赖的血管扩张, 而不影响内皮非依赖血管扩张, 这说明罗格列酮改善内皮功能。这对糖尿病患者尤其重要, 因为他们往往早期合并内皮功能不全<sup>[37]</sup>。罗格列酮的心血管保护作用可能源于降低心血管疾病患者血清炎症标志物如: C 反应蛋白、唾液酸 A、TNF- $\alpha$ 、E 选择素。这些是预测心血管事件的高危因素。罗格列酮还能显著减少 2 型糖尿病患者白细胞总数、血清 C 反应蛋白和 MMP-9 水平<sup>[38]</sup>。Marx 等<sup>[39]</sup>发现罗格列酮治疗合并 2 型糖尿病的冠心病患者 2 周后血清唾液酸 A 显著降低, 6 周后 TNF- $\alpha$  水平也下降。Marx N 等<sup>[40]</sup>发现该药干预 2 周小鼠血清 sCD40L 和 MMP-9 明显减少。既往研究发现罗格列酮治疗 8~12 周后才发挥最大降糖效应<sup>[41]</sup>。这种差别强烈提示罗格列酮直接影响血清生物化学标志物, 与改善代谢关系不大。罗格列酮除了影响上述生物化学标志物, 它还改善动脉粥样硬化和再狭窄患者的血管结构。B 型超声检测 135 例日本糖尿病患者, 发现曲格列酮治疗组患者 IMT 显著降低<sup>[42]</sup>。罗格列酮也有上述作用, 说明这类药具有改善血管壁结构的特性。此外, 在日本人群中发现罗格列酮治疗 6 个月显著减少糖尿病患者冠状动脉介入术后内皮过度增殖导致的血管再狭窄, 但是否影响死亡率尚不清楚。目前大量的临床实验正在研究格列吡酮血管保护作用与临床改善的关系。

## 3 过氧化体增殖物激活型受体 $\beta/\delta$ 与动脉粥样硬化形成

### 3.1 过氧化体增殖物激活型受体 $\beta/\delta$ 与血管壁细胞

过氧化体增殖物激活型受体  $\beta/\delta$  诱导 CD36、SRA、ADRP、A/FABP 基因表达, 促进 VLDL 中甘油三酯和胆固醇进

入巨噬细胞;另一方面,活化的 PPAR $\beta/\delta$  增加 ABCA1 基因表达,促进巨噬细胞胆固醇逆转运<sup>[43]</sup>。与此相反, Lee 等<sup>[44]</sup> 发现 PPAR $\beta/\delta$  并不影响胆固醇代谢。PPAR $\beta/\delta$  激动剂减少 LPS 诱发的诱导型 NOS 和 Cox-2 的表达,减轻炎症反应。PPAR $\beta/\delta$  合成配体也能降低炎症分子的表达<sup>[45]</sup>。而巨噬细胞 PPAR $\beta/\delta$  基因缺失却减轻炎症反应,显示了 PPAR $\beta/\delta$  潜在的促炎作用<sup>[43]</sup>。这种不同取决于 PPAR $\beta/\delta$  是否控制靶基因转录,而受体与配体的存在起了重要作用。无配体时,PPAR $\beta/\delta$  屏蔽炎症分子基因转录抑制子-BCL-6;因此缺乏 PPAR $\beta/\delta$  时,BCL-6 抑制炎症因子生成,有抗炎作用。配体和受体存在时,分子开关使 BCL-6 从 PPAR $\beta/\delta$  释放发挥抗炎作用<sup>[46]</sup>。PPAR $\beta/\delta$  激动剂 L-165041 减少细胞因子诱导的 VCAM-1 和 MCP-1 表达,调节单核细胞粘附内皮<sup>[47]</sup>。目前 PPAR $\beta/\delta$  在血管平滑肌细胞和 T 淋巴细胞中的作用尚不清楚。

### 3.2 过氧化体增殖物激活型受体 $\beta/\delta$ 的在体研究

分离 PPAR $\beta/\delta^{-/-}$  小鼠骨髓并移植到动脉粥样硬化动物模型,发现后者动脉粥样硬化病变明显减轻,可能是增加了后者 BCL-6 含量<sup>[43]</sup>。目前合成的 PPAR $\beta/\delta$  激动剂对动脉粥样硬化的作用未见报道,相关临床资料也匮乏。

## 4 展望

过氧化体增殖物激活型受体的配体结合域与不同配体结合后构型发生改变,再分别与辅活子或辅抑子结合,活化或抑制靶基因表达。不同配体活化或抑制特定靶基因的表达还取决于不同的细胞,有目的地诱导 PPAR $\gamma$  改善糖代谢而不刺激脂肪细胞的分化。因此开发选择性的 PPAR 调节剂具有重要的临床意义。由于 PPAR $\alpha$  和 PPAR $\gamma$  在血管保护和调节代谢中的相似性,开发同时活化 PPAR $\alpha/\gamma$  的激动剂尤其重要。目前 PPARs 在心血管疾病中的整体作用尚存争议<sup>[48-51]</sup>。因此开展 PPAR $\gamma$  基因转染研究将进一步明确 PPAR $\gamma$  在血管疾病中的作用,并为该基因的临床治疗提供实验依据。

### [参考文献]

- [1] Mohan R, Heyman RA. Orphan nuclear receptor modulators. *Curr Top Med Chem*, 2003, **3** (14): 1 637-647
- [2] Yang GR, Zhang ZW, Guan YF. Progress in the study of PPARs. *Sheng Li Ke Xue Jin Zhan*, 2003, **34** (4): 329-332
- [3] Marx N, Duez H, Fruchart JC, Staels B. Peroxisome proliferator-activated receptors and atherogenesis: regulators of gene expression in vascular cells. *Circ Res*, 2004, **94** (9): 1 168-178
- [4] Marx N, Mach F, Sauty A, Leung JH, Sarafi MN, Ransohoff RM, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activators inhibit IFN-gamma induced expression of the T cell-active CXC chemokines IP-10, Mig, and I-TAC in human endothelial cells. *J Immunol*, 2000, **164** (12): 6 503-508
- [5] Omura M, Kobayashi S, Mizukami Y, Mogami K, Todoroki Ikeda N, Miyake T, et al. Eicosapentaenoic acid (EPA) induces Ca<sup>2+</sup>-independent activation and translocation of endothelial nitric oxide synthase and endothelium-dependent vasorelaxation. *FEBS Lett*, 2001, **487** (3): 361-366
- [6] Iglarz M, Touyz RM, Amiri F, Lavoie MF, Diep QN, Schiffrin EL. Effect of peroxisome proliferator-activated receptor-alpha and -gamma activators on vascular remodeling in endothelium-dependent hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, **23** (1): 45-51
- [7] Chinetti G, Lestavel S, Fruchart JC, Clavey V, Staels B. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha reduces cholesterol esterification in macrophages. *Circ Res*, 2003, **92** (2): 212-217
- [8] Haraguchi G, Kobayashi Y, Brown ML, Tanaka A, Isobe M, Gianturco SH, et al. PPAR (alpha) and PPAR (gamma) activators suppress the monocyte macrophage apoB-48 receptor. *J Lipid Res*, 2003, **44** (6): 1 224-231
- [9] Eberhardt W, Akool e-S, Rehhan J, Frank S, Beck KF, Franzen R, et al. Inhibition of cytokine induced matrix metalloproteinase 9 expression by peroxisome proliferator-activated receptor alpha agonists is indirect and due to a NO-mediated reduction of mRNA stability. *J Biol Chem*, 2002, **277** (36): 33 518-528
- [10] Marx N, Kehrle B, Kohlhammer K, Grub M, Koenig W, Hombach V, et al. PPAR activators as antiinflammatory mediators in human T lymphocytes: implications for atherosclerosis and transplantation associated arteriosclerosis. *Circ Res*, 2002, **90** (6): 703-710
- [11] [No authors listed]. Effect of fenofibrate on progression of coronary artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomized study. *Lancet*, 2001, **357** (9260): 905-910
- [12] Flavell DM, Jamshidi Y, Hawe E, Pineda Torra I, Taskinen MR, Frick MH, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha gene variants influence progression of coronary atherosclerosis and risk of coronary artery disease. *Circulation*, 2002, **105** (12): 1 440-445
- [13] Tordjman K, Bernal-Mizrachi C, Zemany L, Weng S, Feng C, Zhang F, et al. PPARalpha deficiency reduces insulin resistance and atherosclerosis in apoE null mice. *J Clin Invest*, 2001, **107** (8): 1 025-034
- [14] Fu T, Kashireddy P, Borensztajn J. The peroxisome proliferator activated receptor alpha agonist ciprofibrate severely aggravates hypercholesterolaemia and accelerates the development of atherosclerosis in mice lacking apolipoprotein E. *Biochem J*, 2003, **373** (Pt 3): 941-947
- [15] 胡琴,李隆贵. PPAR $\alpha$  信号通路对肥厚心肌能量代谢胎型再演的调控作用. *中华心血管病杂志*, 2003, **31** (9): 685-689
- [16] Barger PM, Brandt JM, Leone TC, Weinheimer CJ, Kelly DP. Deactivation of peroxisome proliferator-activated receptor-alpha during cardiac hypertrophic growth. *J Clin Invest*, 2000, **105** (12): 1 723-730
- [17] Iglarz M, Touyz RM, Amiri F, Lavoie MF, Diep QN, Schiffrin EL. Effect of peroxisome proliferator-activated receptor-alpha and -gamma activators on vascular remodeling in endothelium-dependent hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, **23** (1): 45-51
- [18] Bishop-Bailey D, Hla T. Endothelial cell apoptosis induced by the peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) ligand 15-deoxy-Delta12, 14-prostaglandin J2. *J Biol Chem*, 1999, **274** (24): 17 042-048
- [19] Hannan KM, Dilley RJ, de Dios ST, Little PJ. Troglitazone stimulates repair of the endothelium and inhibits neointimal formation in denuded rat aorta. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, **23** (5): 762-768
- [20] Xin X, Yang S, Kowalski J, Gerritsen ME. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligands are potent inhibitors of angiogenesis in vitro and in vivo. *J Biol Chem*, 1999, **274** (13): 9 116-121
- [21] Jackson SM, Parhami F, Xi XP, Berliner JA, Hsueh WA, Law RE, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor activators target human endothelial cells to inhibit leukocyte-endothelial cell interaction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999, **19** (9): 2 094-104
- [22] Takeda K, Ichiki T, Tokunou T, Funakoshi Y, Iino N, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma activators downregulate angiotensin II type 1 receptor in vascular smooth muscle cells. *Circulation*, 2000, **102** (15): 1 834-839
- [23] Abe M, Hasegawa K, Wada H, Morimoto T, Yanazume T, Kawamura T, et al. GATA-6 is involved in PPARgamma-mediated activation of differentiated phenotype in human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, **23** (3): 404-410
- [24] Bishop-Bailey D, Hla T, Warner TD. Intimal smooth muscle cells as a target for peroxisome proliferator-activated receptor-gamma ligand therapy. *Circ Res*, 2002, **91** (3): 210-217
- [25] Wakino S, Kintscher U, Kim S, Yin F, Hsueh WA, Law RE. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligands inhibit retinoblastoma phosphorylation and G1  $\rightarrow$  S transition in vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem*, 2000, **275** (29): 22 435-441
- [26] Bruemmer D, Yin F, Liu J, Berger JP, Sakai T, Blaschke F, et al. Regulation of the growth arrest and DNA damage-inducible gene 45 (GADD45) by peroxisome proliferator-activated receptor gamma in vascular smooth muscle cells.

- Circ Res*, 2003, **93** (4): e38-47
- [27] Bruemmer D, Berger JP, Liu J, Kintscher U, Wakino S, Fleck E, et al. A non-thiazolidinedione partial peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligand inhibits vascular smooth muscle cell growth. *Eur J Pharmacol*, 2003, **466** (3): 225-234
- [28] Marx N, Sukhova G, Murphy C, Libby P, Plutzky J. Macrophages in human atheroma contain PPARgamma: differentiation-dependent peroxisomal proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) expression and reduction of MMP-9 activity through PPAR gamma activation in mononuclear phagocytes in vitro. *Am J Pathol*, 1998, **153** (1): 17-23
- [29] Ricote M, Li AC, Willson TM, Kelly CJ, Glass CK. The peroxisome proliferator-activated receptor gamma is a negative regulator of macrophage activation. *Nature*, 1998, **391** (6662): 79-82
- [30] Akiyama TE, Sakai S, Lambert G, Nicol CJ, Matsusue K, Pimprale S, et al. Conditional disruption of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma gene in mice results in lowered expression of ABCA1, ABCG1, and apoE in macrophages and reduced cholesterol efflux. *Mol Cell Biol*, 2002, **22** (8): 2607-619
- [31] Chawla A, Boisvert WA, Lee CH, Laffitte BA, Barak Y, Joseph SB, et al. A PPAR gamma-LXR-ABCA1 pathway in macrophages is involved in cholesterol efflux and atherogenesis. *Mol Cell*, 2001, **7** (1): 161-171
- [32] Faveeuw C, Fougeray S, Angeli V, Fontaine J, Chinetti G, Gosset P, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma activators inhibit interleukin 12 production in murine dendritic cells. *FEBS Lett*, 2000, **486** (3): 261-266
- [33] Law RE, Meehan WP, Xi XP, Graf K, Wuthrich DA, Coats W, et al. Troglitazone inhibits vascular smooth muscle cell growth and intimal hyperplasia. *J Clin Invest*, 1996, **98** (8): 1897-905
- [34] Li AC, Brown KK, Silvestre MJ, Willson TM, Palinski W, Glass CK. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligands inhibit development of atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice. *J Clin Invest*, 2000, **106** (4): 523-531
- [35] Chen Z, Ishibashi S, Perrey S, Osuga Ji, Gotoda T, Kitamine T, et al. Troglitazone inhibits atherosclerosis in apolipoprotein E-knockout mice: pleiotropic effects on CD36 expression and HDL. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001, **21** (3): 372-377
- [36] Yue T, Li TL, Chen J, Bao W, Narayanan PK, Bril A, Jiang W, et al. In vivo myocardial protection from ischemia/reperfusion injury by the peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist rosiglitazone. *Circulation*, 2001, **104** (21): 2588-594
- [37] Murakami T, Mizuno S, Ohsato K, Moriuchi I, Arai Y, Nio Y, et al. Effects of troglitazone on frequency of coronary vasospastic-induced angina pectoris in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol*, 1999, **84** (1): 92-94
- [38] Haffner SM, Greenberg AS, Weston WM, Chen H, Williams K, Freed MI. Effect of rosiglitazone treatment on nontraditional markers of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation*, 2002, **106** (6): 679-684
- [39] Marx N, Froehlich J, Siam L, Ittner J, Wierse G, Schmidt A, et al. Antidiabetic PPAR gamma activator rosiglitazone reduces MMP-9 serum levels in type 2 diabetic patients with coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, **23** (2): 283-288
- [40] Marx N, Imhof A, Froehlich J, Siam L, Ittner J, Wierse G, et al. Effect of rosiglitazone treatment on soluble CD40L in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Circulation*, 2003, **107** (15): 1954-957
- [41] Raskin P, Rappaport EB, Cole ST, Yan Y, Patwardhan R, Freed MI. Rosiglitazone short-term monotherapy lowers fasting and post-prandial glucose in patients with type II diabetes. *Diabetologia*, 2000, **43** (3): 278-284
- [42] Minamikawa J, Tanaka S, Yamauchi M, Inoue D, Koshiyama H. Potent inhibitory effect of troglitazone on carotid arterial wall thickness in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, **83** (5): 1818-820
- [43] Vosper H, Patel L, Graham TL, Khoudoli GA, Hill A, Macphree CH, et al. The peroxisome proliferator-activated receptor delta promotes lipid accumulation in human macrophages. *J Biol Chem*, 2001, **276**(47): 44258-265
- [44] Lee CH, Chawla A, Urbiztondo N, Liao D, Boisvert WA, Evans RM, et al. Transcriptional repression of atherogenic inflammation: modulation by PPARdelta. *Science*, 2003, **302** (5644): 453-457
- [45] Chawla A, Lee CH, Barak Y, He W, Rosenfeld J, Liao D, et al. PPARdelta is a very low-density lipoprotein sensor in macrophages. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, **100** (3): 1268-273
- [46] Welch JS, Ricote M, Akiyama TE, Gonzalez FJ, Glass CK. PPARgamma and PPARdelta negatively regulate specific subsets of lipopolysaccharide and IFN-gamma target genes in macrophages. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, **100** (11): 6712-717
- [47] Rival Y, Beneteau N, Taillandier T, Pezet M, Dupont-Passelaigue E, Patoiseau JF, et al. PPARalpha and PPARdelta activators inhibit cytokine-induced nuclear translocation of NF-kappaB and expression of VCAM-1 in EAhy926 endothelial cells. *Eur J Pharmacol*, 2002, **435** (2-3): 143-151
- [48] Nikolaidis LA, Levine TB. Peroxisome proliferator activator receptors (PPAR), insulin resistance, and cardiomyopathy: friends or foes for the diabetic patient with heart failure? *Cardiol Rev*, 2004, **12** (3): 158-170
- [49] Plutzky J, Medicine. PPARs as therapeutic targets: reverse cardiology? *Science*, 2003, **302** (5644): 406-407
- [50] 王燕, 易光辉, 唐朝克. 高密度脂蛋白2和高密度脂蛋白3对THP-1巨噬细胞脂质谱蓄积及过氧化物增殖物激活型受体 $\gamma$ 和CD36表达的影响. *中国动脉硬化杂志*, 2004, **12** (5): 524-528
- [51] 范乐明. 动脉粥样硬化炎症机制的再认识. *中国动脉硬化杂志*, 2005, **13** (3): 249-253
- (此文编辑 朱雯霞)