

过氧化体增殖物激活型受体 γ 对脂质代谢及动脉粥样硬化的影响

吴佳易, 周珊珊 综述 郭志刚 审校

(南方医科大学南方医院心内科, 广东省广州市 510515)

[关键词] 内科学; 过氧化体增殖物激活型受体 γ ; 动脉粥样硬化; 脂质代谢; 胰岛素抵抗

[摘要] 过氧化体增殖物激活型受体 γ 是核受体超家族中的一员, 它通过调控靶基因的转录, 改善胰岛素抵抗以及脂代谢紊乱, 同时对调节内皮功能和抑制血管壁炎症起重要作用。许多体内外研究表明过氧化体增殖物激活型受体 γ 激动剂特别是临床上用于治疗 2 型糖尿病的胰岛素增敏剂噻唑烷二酮在改善脂代谢紊乱、抑制慢性血管壁炎症、减少斑块形成以及维持斑块稳定性等方面显示了潜在的抗动脉粥样硬化作用, 为动脉粥样硬化的治疗提供了新的方向。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

自 1990 年 Issemann 等人^[1]首次从小鼠肝脏克隆出过氧化体增殖物激活型受体(peroxisome proliferator-activated receptors, PPAR) 以来, 人们对 PPAR 的研究逐渐开始, 并发现 PPAR 在脂肪细胞分化及脂质代谢中起重要作用。PPAR 有 α 、 δ 、 γ 三种类型, 其分布及作用略有不同, 其中 PPAR γ 最具脂肪特异性, 在诱导脂肪细胞分化及形成中起关键作用, 并在脂质代谢以及胰岛素抵抗中起重要作用。随着 PPAR γ 的表达在血管壁细胞如单核/巨噬细胞、血管内皮细胞(vascular endothelial cell, VEC) 和血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC) 中被发现, 人们对 PPAR γ 与炎症相关性疾病如动脉粥样硬化(atherosclerosis, As) 关系的研究成为一个热点问题。本文就 PPAR γ 与脂质代谢及 As 的关系作一综述。

1 过氧化体增殖物激活型受体 γ 的概述

1.1 过氧化体增殖物激活型受体 γ 的分布、结构及其作用机制

过氧化体增殖物激活型受体 γ (PPAR γ) 属于 \odot 型核受体超家族, 实质是一种配体调控的转录因子。人的 PPAR γ 定位于染色体 3p25, 含有 479 个氨基酸残基。目前根据 PPAR γ 基因启动子与 mRNA 拼接顺序的不同已发现四种 PPAR γ mRNA^[2], 它们的表达部位略有不同, 但未发现功能上的明显差别。PPAR γ 高度表达于脂肪组织中, 一些免疫细胞和器官、肠、骨骼肌、心肌、肝脏及血管壁细胞均有不同程度的表达, 主要由位于 N 末端的活性调控区, 位于中间的 PPAR 反应元件(PPAR response elements, PPRE) 结合区、铰链区以及位

于 C 末端的配体结合区 4 个功能结构域组成。其中 PPAR γ 的活性调控区具有一个可被有丝分裂源激活的丝氨酸磷酸化位点, 其活性可被磷酸化所减弱。

1.2 过氧化体增殖物激活型受体 γ 的配体与激活物

目前已知 PPAR γ 存在多种配体和激活物, 它们主要分为合成配体与天然配体, 其中合成配体主要是一些药物, 如 PPAR γ 的高亲和力配体噻唑烷二酮(thiazolidine diketone, TZD) 及一些非甾体抗炎药(吲哚美辛等)。天然配体主要来源于饮食和机体的代谢产物, 多为长链脂肪酸特别是多聚不饱和脂肪酸如花生四烯酸及其衍生物, 如前列腺素衍生物 15-脱氧前列腺素 J2 (15-deoxy-prostaglandin J2, 15d-PGJ2) 是 PPAR γ 的天然配体并能有效的置换 TZD^[3]。与上述配体相反, GW0072 是 PPAR γ 抑制性配体, 通过作用于受体中的某些氨基酸残基来拮抗激动剂的作用, 在体外可抑制脂肪细胞分化, 但目前上述两种物质仍无临床药物。因此这种配体的多样性有利于人们不断合成新的药物。

2 过氧化体增殖物激活型受体 γ 与脂质代谢

目前已经明确 PPAR γ 在脂肪细胞分化中起关键作用, 它参与了诱导脂肪细胞分化及形成的全过程。自发现 TZD 是 PPAR γ 的高亲和力配体以来, PPAR γ 作为胰岛素增敏剂受体, 通过改善胰岛素敏感性纠正脂代谢紊乱已经明确。目前发现 PPAR γ 激动剂既可降低血浆中的甘油三酯(triglyceride, TG) 水平, 同时又可增加血浆中高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC) 水平。一项为期 23 周的随机、双盲临床试验表明, 与安慰剂组相比吡格列酮治疗组(30 mg/天) 可显著降低 2 型糖尿病患者血清 TG 水平, 同时显著增加 HDLC 水平^[4], 其机制可能是 PPAR γ 激动剂促进脂肪细胞贮存脂质及摄取脂肪酸, 从而减少血液循环中 TG 的水平, 同时通过正向调节清道夫受体 B1(scavenger receptor B1, SR-B1) 和 ATP 结合盒转运体 A1(ATP binding cassette transporter A1, ABCA1) 的表达, 促进胆固醇逆转运。Cominacini

[收稿日期] 2007-03-15 [修回日期] 2007-09-25

[基金项目] 国家自然科学基金(30471929)和广东省自然科学基金(06024407)

[作者简介] 吴佳易, 硕士研究生, 研究方向为血脂代谢及冠心病, E-mail 为 wjym6@163.com。周珊珊, 硕士研究生, 研究方向为血脂代谢及冠心病。通讯作者郭志刚, 博士, 副教授, 副主任医师, 硕士生导师, 研究方向为血脂代谢及冠心病, E-mail 为 guodictor@hotmail.com。

等^[5]同样对 2 型糖尿病患者 ($n=29$) 进行研究时发现, 与安慰剂组比较曲格列酮 (200 mg/天) 治疗组可显著降低氧化型低密度脂蛋白 (oxidized low-density lipoprotein, ox-LDL) 水平。另外有研究提示, PPAR γ 可能参与肌肉组织的脂肪酸代谢。由此可以看出, PPAR γ 的活化在血脂代谢的许多方面发挥作用, 但是 PPAR γ 激动剂在人体对血脂代谢作用究竟有多大, 以及与各种血脂成分的关系如何仍需进一步研究。

3 过氧化体增殖物激活型受体 γ 与动脉粥样硬化的关系

动脉粥样硬化 (As) 是一种以动脉壁脂质蓄积为特征的复杂病变过程。它的发病机制仍未完全弄清, “内皮损伤反应学说”被许多学者所支持, 认为 As 是动脉对多种因素 (主要是 ox-LDL) 所致内膜损伤作出的炎症-纤维增生性反应的结果。其中包括内膜破坏、炎症反应以及斑块的稳定与破坏等多个环节。近些年发现 PPAR γ 在大多数血管壁细胞及 As 病变部位表达, 与炎症反应密切相关^[6], 使人们对 PPAR γ 在 As 发生、发展中所起的作用日益受到关注。

3.1 过氧化体增殖物激活型受体 γ 与血管内皮细胞的关系

血管内皮细胞在维持血管作用物质产生及释放的平衡中起重要作用, 其功能的异常是 As 发生的始动环节。主要表现为血管通透性的增加, 化学趋化因子及粘附分子表达的上调。

3.1.1 过氧化体增殖物激活型受体 γ 的活化可改善血管内皮细胞的平衡 血管内皮细胞平衡一氧化氮 (nitrogen monoxidum, NO) 和内皮素 1 (endothelin 1, ET-1) 的分泌来调节血管张力, 内皮素 1 的过度分泌、NO 分泌不足与内皮细胞的破坏形成恶性循环, 最终导致内皮细胞功能不全和病变进展。所以减少内皮素 1 的表达和/或增加 NO 的表达可以明显改善内皮功能的失衡, PPAR γ 激活剂 TZD 既可抑制内皮细胞自发或胰岛素介导的内皮素分泌, 又可抑制低密度脂蛋白 (low-density lipoprotein, LDL) 诱导的内皮素 1 的分泌, 同时还可促进 NO 的合成。在转基因高血压小鼠动物模型中, 使用罗格列酮 [25 mg/(kg·d)] 组与对照组相比, 颈动脉的 NO 水平显著增加, 同时血管的收缩性及平均动脉压显著减弱 ($P<0.05$)^[7]。提示 TZD 通过调节血管的紧张度具有潜在的抗 As 作用。

3.1.2 过氧化体增殖物激活型受体 γ 调节化学趋化因子和粘附分子的表达 体外实验已经证实 TZD 可以减少单核/巨噬细胞的浸透, 可能与降低单核细胞趋化蛋白 (monocyte chemoattractant protein, MCP) 跨膜受体的表达有关。无论是天然的或是合成的 PPAR γ 激动剂均可抑制干扰素 (interferon γ , IFN- γ) 所诱导的人大隐静脉内皮细胞干扰素 γ 介导性蛋白 10 (IFN- γ inducible protein of 10 kDa, IP-10)、干扰素 γ 介导性单核因子 (monokine induced IFN- γ , MIG) 和干扰素 γ 介导性 T 细胞吸附因子 (IFN- γ inducible T-cell chemoattractants, FTAC) 等 T 细胞特异性的趋化因子基因的表达, 限制活化的 T 淋巴细胞聚集。体内实验同样表明 PPAR γ 激活物可降低细胞因子诱导的血管细胞粘附分子 (vascular cell adhesion molecule 1,

VCAM-1) 及细胞间粘附分子 (intercellular adhesion molecule, ICAM-1) 的表达, 从而降低 As 的发生。在 As 小鼠的实验中发现, 应用曲格列酮可使 VCAM-1 表达降低至 80%, ICAM-1 表达降低至 32% ($P<0.05$)^[8]。周宏年等^[9]也同时发现 VCAM-1 表达水平与 PPAR γ 相关, 它的表达呈剂量依赖性, 但 Sidhu 等^[10]对 94 例血糖正常的冠心病患者使用罗格列酮 (4~8 mg/天, 12 周) 治疗时未发现 ICAM-1 和 VCAM-1 明显改变, 推测可能不同激动剂所起作用有一定的差异性。

3.2 过氧化体增殖物激活型受体 γ 与炎症反应

动脉粥样硬化 (As) 目前被认为可能是一种长期的炎症过程, 单核/巨噬细胞和 T 淋巴细胞为主的炎症反应是 As 形成的中心环节。由巨噬细胞分化的泡沫细胞构成了粥样斑块的主体, 抑制相关的炎症反应必然可以减少粥样斑块的形成。PPAR γ 的活化可以通过抑制 NO、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α) 和 IFN- γ 等的释放来抑制炎症的发生^[11]。

3.2.1 过氧化体增殖物激活型受体 γ 与单核/巨噬细胞

Ricote 等^[12]首次证明了 PPAR γ 在单核/巨噬细胞中的抗炎作用, 目前 TZD 抑制单核/巨噬细胞的粘附与聚集已经明确, 可能与抑制粘附分子有关。赵全明等^[13]在对 32 只载脂蛋白 E 基因敲除小鼠的研究中发现, 罗格列酮 [17 mg/(kg·d)] 治疗组斑块内兔抗巨噬细胞多克隆抗体 (16.1% \pm 2.5% 比 36.2% \pm 6.8%, $P<0.05$) 及 TNF- α 阳性率 [(15.9% \pm 2.9% 比 26.6% \pm 8.5%, $P<0.05$) 明显低于对照组, 提示罗格列酮治疗可明显减少斑块内巨噬细胞数量及 TNF- α 水平。不同配体激活的 PPAR γ 对巨噬细胞有不同的影响, ox-LDL 诱导的 PPAR γ 激活, 增加巨噬细胞清道夫受体 CD36 的表达, 从而促进泡沫细胞的形成。而合成配体 TZD 却抑制泡沫细胞形成, 具有防止早期 As 的作用, 推测可能与激活 PPAR γ 的信号转导通路有不同的辅助因子有关。

3.2.2 过氧化体增殖物激活型受体 γ 与 T 淋巴细胞 ox-LDL 以及血管壁周围的其他抗原激活的以 T 淋巴细胞为主的自身免疫反应亦在 As 形成及发展中起重要作用。其中 T 细胞活化而产生的 CD40L 与其可溶性配体 (soluble CD40 ligand, sCD40L) 的结合可促进其他炎症因子释放, 增加内皮的促凝活性, 诱导基质金属蛋白酶表达, 与 ox-LDL 协同作用促进 As 的形成和斑块的不稳定, 在介导 As 和急性冠状动脉综合症的病理过程中起关键作用^[14]。PPAR γ 激动剂不仅可以抑制 T 细胞特异性趋化因子阻止 T 细胞的活化与聚集, 同时还可抑制 T 细胞对其他炎性细胞的激活。Varo 等^[15]的一项临床研究证实, 使用曲格列酮 (600 mg/d) 治疗 12 周, 2 型糖尿病病人 ($n=68$) 血循环中的 sCD40L 水平与基线相比降低了 29% ($P<0.001$), 但其机制仍不是很清楚, 目前对 PPAR γ 与 T 淋巴细胞的关系还知之甚少, 在正常血糖状态有无同样的生物学效应仍有待进一步研究。

3.3 过氧化体增殖物激活型受体 γ 与动脉粥样硬化斑块的稳定性

斑块的发展依靠 VSMC 的增殖与迁移。以 VSMC 和细胞外基质组成的纤维帽将粥样斑块和循环血液分开, 从而决

定着粥样斑块的稳定性,随着纤维帽的变薄必然导致斑块的稳定性下降,因此抑制 VSMC 增殖、迁移和增加粥样斑块的稳定性,成为抑制 As 的又一途径。

3.3.1 过氧化体增殖物激活型受体 γ 与粥样斑块的发展

随着 VSMC 的增殖与迁移,导致粥样斑块的不断扩大以及动脉内膜的增厚,从而引起血管壁的狭窄,因此阻止 VSMC 的增殖、迁移反应必然可以抑制 As 的进一步发展。当血管内皮细胞受损时 VSMC 可显著表达 PPAR γ ,动物实验^[16]研究表明,PPAR γ 激动剂能显著抑制 VSMC 的增殖和迁移,进而抑制内膜增生。同样在临床上使用 B 型超声对 2 型糖尿病患者进行检查发现,使用 TZD(400 mg/天)治疗 3 个月后的患者($n=57$)颈动脉内膜增厚比安慰剂组显著减少^[17]。在实验动物模型 TZD 亦可减少泡沫细胞及炎症反应对内膜损伤所致的反应性增生^[18]。基于上述发现,TZD 抑制 2 型糖尿病患者冠状动脉介入术后血管重塑及再狭窄被广泛研究,如使用罗格列酮治疗冠状动脉支架植入术后的糖尿病患者与对照组相比可显著降低再狭窄率(18%比 38%, $P=0.004$)^[19]。这为抑制冠状动脉支架植入术后再狭窄提供了新的方向。

3.3.2 过氧化体增殖物激活型受体 γ 与动脉粥样硬化斑块的破裂

斑块的破裂导致血栓形成和动脉闭塞是 As 的终末环节。目前发现该过程主要与复杂的慢性炎症及斑块外基质被降解有关,如上所述,TZD 在许多方面显示了其抗炎作用。与此同时 TZD 还可通过降低斑块内泡沫细胞所分泌的基质金属蛋白 9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)抑制基质的降解,如张俊峰等^[15]研究发现,吡格列酮使泡沫细胞分泌的 MMP-9 较对照组明显降低($P<0.05$)。另外通过 PPAR γ 和核因子 E_2 相关因子 2 的蛋白质-蛋白质相互作用机制,PPAR γ 激动剂可抑制血栓烷合酶的表达,降低血栓形成的可能。这些均显示了 TZD 对斑块的保护作用。

4 问题与前景展望

作为脂肪细胞分化的关键调控基因,PPAR γ 在调节脂肪代谢和胰岛素抵抗等方面起重要作用,其中 TZD 作为 PPAR γ 的特异性配体,包括罗格列酮和吡格列酮等药物,具有抗增殖、抗炎和免疫调节作用。在糖尿病患者 TZD 除了能改善胰岛素抵抗、血脂和系统性炎症标志物,还可减轻 As 及预防冠状动脉再狭窄。而在血糖正常状态的人群,TZD 通过免疫调节和降低炎症因子表达等机制,减少炎症反应物的产生,阻止 As 的进展。目前临床上应用最多的 TZD 是文迪雅(马来酸罗格列酮),其升高 HDLC,降低游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)及小颗粒致密 LDL 作用已经被证明,最近发现,无论是在糖尿病病人还是在血糖正常状态下文迪雅均可通过调脂、抗炎、改善凝血状态增加 HDL 受体基因 ABCA1 及 SR-B1 表达等多个途径阻断 As 的发生,是一个理想的抗 As 候选药,但其机制仍不是完全明了,是否存在新的途径仍需更深入的研究。目前人们正致力于 PPAR γ 配体及其作用机制的研究,为治疗 As 提供了新的靶点,并为合成新的抗 As 药物提供了方向。

[参考文献]

- [1] Issemann I, Green S. Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators [J]. *Nature*, 1990, **347** (6294): 645-650.
- [2] Sundvold H, Lien S. Investigation of a peroxisome proliferator-activated receptor gamma haplotype effect on meat quality and carcass traits in pigs [J]. *Anim Genet*, 2004, **35** (3): 238-241.
- [3] 胡琴,张运. 过氧化体增殖物激活型受体各亚型与动脉粥样硬化形成[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2005, **13** (5): 662-666.
- [4] James M, Lawrence, Julia Reid, Gordon J, Taylor, Chris Stirling, et al. Favorable effects of pioglitazone and metformin compared with gliclazide on lipoprotein subfractions in overweight patients with early type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2004, **27** (1): 41-46.
- [5] Cominacini L, Garbin U, Fratta Pasini A, Campagnola M, Davoli A, Foot E, et al. Troglitazone reduces LDL oxidation and lowers plasma E-selectin concentration in NIDDM patients [J]. *Diabetes*, 1998, **47** (1): 130-133.
- [6] Halabi CM, Sigmund CD. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma and its agonists in hypertension and atherosclerosis: mechanisms and clinical implications [J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2005, **5** (1): 389-398.
- [7] Didion SP, Mathur S, Faraci FM, Sigmund CD. PPAR γ agonist rosiglitazone improves vascular function and lowers blood pressure in hypertensive transgenic mice [J]. *Hypertension*, 2004, **43** (3): 661-666.
- [8] Sasaki M, Jordan P, Welbourne T, Minagar A, Joh T, Itoh M, et al. Troglitazone: a PPAR γ activator prevents endothelial cell adhesion molecule expression and lymphocyte adhesion mediated by TNF α [J]. *BMC Physiol*, 2005, **5** (1): 3-15.
- [9] 周宏年, 聂赛, 彭道泉, 李毅夫, 赵水平. 急性冠状动脉综合征单核细胞过氧化酶体增殖物激活型受体 γ 基因表达及其与细胞粘附分子相关性研究[J]. *中华心血管病杂志*, 2001, **29** (10): 580-583.
- [10] Sidhu JS, Cowan D, Kaski JC. Effects of rosiglitazone on endothelial function in men with coronary artery disease without diabetes mellitus [J]. *Am J Cardiol*, 2004, **94** (2): 151-156.
- [11] El-Kady T, El-Sabban K, Gabaly M, Sabry A, Abdel-Hady S. Effects of trimetazidine on myocardial perfusion and the contractile response of chronically dysfunctional myocardium in ischemic cardiomyopathy: a 24-month study [J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2005, **5** (4): 271-278.
- [12] Ricote M, Li AC, Willson TM, Kelly CJ, Glass CK. The PPAR γ is a negative regulator of macrophage activation [J]. *Nature*, 1998, **391** (6662): 79-82.
- [13] 赵全明, 颜东, 宋爱丽, 王伟, 时强, 王绿娅, 等. 罗格列酮对 ApoE 基因敲除小鼠动脉粥样硬化的影响[J]. *中华心血管病杂志*, 2005, **33** (5): 399-404.
- [14] 陈凤英, 高炜, 唐朝枢. CD40-CD40 配体与动脉粥样硬化的研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2006, **14** (4): 731-733.
- [15] Varo N, Vicent D, Libby P, Nuzzo R, Calle-Pascual AL, Bernal MR, et al. Elevated plasma levels of the atherogenic mediator soluble CD40 ligand in diabetic patients [J]. *Circulation*, 2003, **107** (21): 2664-669.
- [16] Bruemmer D, Blaschke F, Law RE. New targets for PPAR γ in the vessel wall: implications for restenosis [J]. *Int J Obes (Lond)*, 2005, **29** (11): S26-S30.
- [17] Minamikawa J, Tanaka S, Yamauchi M, Inoue D, Koshiyama H. Potent inhibitory effect of troglitazone on aortic arterial wall thickness in type 2 diabetes [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, **83** (5): 1818-1820.
- [18] Igarashi M, Hirata A, Yamaguchi H, Tsuchiya H, Ohnuma H, Tominaga M, et al. Characterization of an inhibitory effect of pioglitazone in balloon-injured vascular smooth muscle cell growth [J]. *Metabolism*, 2001, **50** (8): 955-962.
- [19] Choi D, Kim SK, Choi SH, Ko YG, Ahn CW, Jang Y, et al. Preventative effects of rosiglitazone on restenosis after coronary stent implantation in patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2004, **27** (11): 2654-660.
- [20] 张俊峰, 葛恒, 王长谦, 邵琴. 过氧化体增殖物激活型受体 γ 配体抑制巨噬细胞炎症介质和基质金属蛋白酶 2 的分泌[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2006, **14** (4): 281-285.

(此文编辑 许雪梅)