

• 综 述 •

过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 激动剂与动脉粥样硬化

赵树梅 综述 沈潞华 审校

1 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferators-activated receptor- γ , PPAR γ) 与 PPAR γ 激动剂

PPAR γ 属于核受体超家族的一员;由于启动子和拼接方式不同,PPAR γ 可以分为 PPAR γ 1、PPAR γ 2、PPAR γ 3 三种亚型,功能涉及脂肪酸代谢、脂肪细胞分化以及抑制巨噬细胞激活。PPAR γ 与配体结合而被激活后,与视黄醛 X 受体(retinoid X receptor, RXR)结合形成异源二聚体,转移到细胞核,再结合于特定 DNA 序列-PPAR γ 目标基因启动子应答元件(peroxisome proliferators responsive element, PPRE),启动目标基因——糖、脂代谢相关基因的表达,编码糖、脂代谢相关酶类。同时,PPAR γ 还可以非 DNA 结合方式干扰核因子- κ B (nuclear factor, NF- κ B),信号转导子和转录活化因子(STAT)以及活化蛋白-1(activated protein, AP-1)信息转导途径而抑制基因转录。PPAR γ 可通过蛋白质-蛋白质的相互作用,或对辅助因子的抑制作用来干扰这些信息转导途径的功能。

已知 PPAR γ 激动剂分为两大类,即天然配体和合成配体。其天然配体主要以多不饱和脂肪酸及其衍生物为代表,如 15-脱氧前列腺素 J₂ (15d-PGJ₂)及白三烯;合成配体主要有噻唑烷二酮类化合物(TZDs),包括罗格列酮(rosiglitazone)、曲格列酮(troglitazone)、吡格列酮(pioglitazone)等。近来发现部分血管紧张素 II 受体拮抗剂(angiotensin II receptor blockers, ARBs)可提高胰岛素敏感性,降低 2 型糖尿病的发病率;其中替米沙坦在治疗浓度时作用明显,厄贝沙坦在大剂量时也表现上述作用^[1]。机制与部分激活 PPAR γ 活性有关,因为替米沙坦在结构上与吡格列酮相似^[2],有一个碳酸基团而没有多数 ARBs 的巨大四氮唑环。

目前 PPAR γ 激动剂中 TZDs 药物作为胰岛素增敏剂广泛应用于临床,主要用于 2 型糖尿病的治疗。文献^[3]报道,罗格列酮治疗可增加葡萄糖转运蛋白 4(GLUT-4)的表达,并对胰岛素产生应答而易位于脂肪细胞的表面,从而有利于葡萄糖的摄取和利用;同时罗格列酮通过胰岛素增敏作用增强胰岛素对肝脏产生葡萄糖的抑制作用^[4],干预糖代谢的过程。PPAR γ 激动剂胰岛素增敏作用另一机制是,促进前脂肪细胞分化,使胰岛素敏感的小细胞所占比例增加,因此葡萄糖从血浆中清除量增加。罗格列酮可降低肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α) 的产量和活性,减慢脂肪组织中的脂肪分解速度,减少向血液循环中释放游离脂肪酸(free fatty acids, FFA);FFA 水平下降,可能增加肌肉摄取葡萄糖、减少糖异生;对胰腺起到保护作用。

近年来研究显示,PPAR γ 激动剂具有降糖以外的心血管系统作用,如抑制动脉粥样硬化、降低血压的作用;同时还具有改善心脏重塑的效应,包括调节核转录因子及下游基因表达,抑制心肌肥厚;下调诱导型一氧化氮合酶(induced nitric oxide synthase, iNOS)的产生及平衡丝裂原激活蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)途径减少心肌细胞的凋亡;通过抑制肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)及调节 NF- κ B、细胞因子的表达,抑制心肌纤维化;以及在不同病理生理条件下调节心肌能量代谢、抑制心肌炎症和氧化应激反应。

2 PPAR γ 激动剂对动脉粥样硬化的影响

人类对动脉粥样硬化发生、发展机制的认识经历了百余年的过程,出现过脂质浸润学说、内皮损伤学说、受体缺失学说、细胞因子学说、癌基因学说等。目前对动脉粥样硬化比较统一的认识是,在危险因素(高血压、高血脂、吸烟等)的作用下,首先出现内皮功能损伤,通透性增加,单核细胞激活,低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、单核细胞沉积内皮下,在血管壁中引发炎症反应;在氧化应激、细胞因子等因素的作用下,进入动脉壁的 LDL-C 被氧化,形成过氧化低

收稿日期:2006-08-07

作者单位:100050 北京市,首都医科大学附属友谊医院心脏中心

作者简介:赵树梅,女,1971 年 11 月生,河北邢台人,在读博士研究生,主治医师。Tel: 010-86960516, E-mail: yd678182@163.com

通讯作者:沈潞华, Tel: 010-63138296

密度脂蛋白胆固醇(OX-LDL);分化的巨噬细胞吞噬 OX-LDL 形成泡沫细胞,泡沫细胞坏死释放出脂质形成脂核,进一步形成斑块;平滑肌细胞增殖、迁移,加速脂质吞噬及动脉粥样硬化的进程。目前,RAS 及基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMPs)系统对动脉粥样硬化的影响是该领域的研究热点。

近年来大量试验证实,PPAR γ 激动剂可以抑制动脉粥样硬化发生、发展。如上所述,内皮功能损伤、平滑肌细胞增殖、迁移,单核/巨噬细胞分化、吞噬脂质形成泡沫细胞是动脉粥样硬化进程中几个关键环节。研究表明 PPAR γ 受体在血管内皮细胞、平滑肌细胞,单核-巨噬细胞、动脉损伤处均有表达。人体试验证实,给予糖尿病、非糖尿病患者服用罗格列酮 4mg/d, 24~48 个月后与基线水平相同、基础治疗相同的对照组患者相比,超声评价颈动脉内中膜厚度差异具有显著性。Ling 等^[5]报道,罗格列酮治疗显著改善大鼠血管内皮功能,表现为与安慰剂组比较、罗格列酮治疗组受损的 NO/cGMP/cGK 通路显著改善,颈动脉对乙酰胆碱介导的血管舒张反应性增加,说明内皮源性 NO 产生增加。PPAR γ 在血管细胞中的活性表现为抑制生长因子诱导的血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMCs)增生及游走^[6,7]。研究发现,曲格列酮可抑制人 VSMCs 的 MMP-9 mRNA 及蛋白质的表达,从而阻断了 MMP-9 诱导的 VSMCs 迁移^[8];罗格列酮可减轻血小板来源的生长因子 BB 所诱导的平滑肌细胞迁移;可以在损伤部位和循环的单核细胞中抑制化学吸附蛋白-1 的表达^[9],从而抑制了单核细胞在损伤局部的聚集、迁移。

人粥样斑块处及激活的巨噬细胞均表达 PPAR γ , PPAR γ 激活可影响巨噬细胞功能;限制巨噬细胞谱系促炎基因、清道夫受体 A 的表达,及 iNOS 基因表达,阻断了泡沫细胞形成过程中一些重要环节^[10]。相反研究结论认为:OX-LDL 是 PPAR γ 天然激动剂,可激活 PPAR γ 引起其目标基因 CD36 表达上调、促进单核细胞吞噬脂质形成泡沫细胞^[11]。但更多研究显示,虽然 CD36 可介导巨噬细胞摄取 OX-LDL,曲格列酮却可减少高脂饮食喂养 apoE $^{-/-}$ 大鼠血管壁脂质条纹^[12];罗格列酮减少胰岛素缺乏糖尿病大鼠主动脉斑块面积^[13]。

3 PPAR γ 激动剂抑制动脉粥样硬化的机制

PPAR γ 激动剂抑制动脉粥样硬化的机制主要包括两方面:一方面,通过代谢途径,改善胰岛素抵

抗,改善糖、脂代谢,改善内皮功能;另一方面,通过非代谢途径,改善动脉粥样硬化过程中一些重要促进因素指标,抑制泡沫细胞形成,主要机制是通过抑制 RAS,减少炎症,降低氧化应激,降低血压。非代谢途径机制是近年来的研究热点,本文将对其重点讨论。

3.1 PPAR γ 激动剂对代谢的影响 如前所述, PPAR γ 激动剂可增强胰岛素敏感性、保护胰岛 β 细胞功能,降低循环中血糖、胰岛素水平;因此可减轻高糖、高胰岛素对血管内皮细胞的损伤。PPAR γ 激动剂罗格列酮治疗可有效改善血脂成分构成:经罗格列酮长期治疗,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)稳定上升,具有统计学意义;且随着时间延长,可降低胆固醇(TC)/HDL-C 比例^[14],减轻血脂因素对动脉粥样硬化的不利影响。但是,罗格列酮对甘油三酯(TG)作用非常不稳定,只有在 TG 非常高时(>400mg/dl)可以观察到治疗后 TG 显著下降;对于 LDL-C,罗格列酮治疗早期可见轻度升高,治疗 3 个月后达到稳定状态,随时间延长可降至基线水平以下^[14]。

3.2 PPAR γ 激动剂对 RAS 抑制作用 肾素-血管紧张素-醛固酮系统在动脉粥样硬化的发病机制中发挥着重要作用。血管紧张素 II(angiotensin II, Ang II)可导致 VSMC 肥大,细胞外基质生成增加,促进各种生长因子表达。研究表明,在动脉粥样硬化损伤局部、以及球囊损伤血管大鼠模型的新生内膜处, VSMC Ang II 1 型受体(AT1-R)表达上升^[15],因此上调 AT1-R 及增加血管壁 Ang II 的作用均可导致动脉粥样硬化的进展,及血管成形术后新生内膜的形成。

Law 等^[6]发现 PPAR γ 激动剂 TZDs 药物可抑制球囊损伤血管大鼠模型新生内膜的形成。抑制是通过 MAPK 途径,由 PPAR γ 激动剂对平滑肌增殖、迁移的抑制实现的,而发生机制与抑制 Ang II 的作用有关。Takeda 等^[16]发现, TZDs 药物可以下调培养的 VSMC 中 AT1-R 的表达,降低 VSMC 中 Ca²⁺对 Ang II 的反应性,从而抑制新生内膜形成;进一步研究证实, PPAR γ 激动剂使 AT1-R 启动子活性下降,并不影响 AT1-R mRNA 的稳定性;提示 PPAR γ 激动剂是在基因转录水平抑制了 AT1-R 基因的表达。

3.3 PPAR γ 激动剂的抗炎作用 研究^[13]表明,动脉粥样硬化 apoE $^{-/-}$ 鼠,主动脉壁巨噬细胞聚集显著高于对照组,处于炎症状态,而经罗格列酮治疗组,巨噬细胞聚集的标志物 F4/80 明显减低。曾有报道, PPAR γ 激动剂(TZDs)干预可减少炎症因子的

表达,如白介素 6(IL-6)、细胞间黏附分子-1、血管细胞黏附分子-1^[17],单核细胞趋化蛋白-1 的表达,因此抑制了单核-巨噬细胞分化、聚集、向血管壁、粥样斑块的归巢。MMP-9 升高提示存在活化单核/巨噬细胞浸润的不稳定斑块,Marx 等^[18]研究发现 PPAR γ 激动剂 TZDs 药物可抑制 MMP-9、TNF- α 的表达,抑制了其对应斑块纤维帽、特别是肩部的破坏,改善斑块稳定性。

目前认为,PPAR γ 激动剂的抗炎作用是通过非 DNA 结合途径实现的,部分是通过干扰核转录因子激活完成的。Ricote 等^[19]的研究证实,PPAR γ 配体可抑制 NF- κ B、AP-1、转录信息转导物和激活物的信息转导途径而抑制相关基因转录。

3.4 PPAR γ 激动剂抑制氧化应激的作用 氧化应激促动脉粥样硬化的效应已得到广泛地认同,它可上调黏附分子表达,促进单核细胞聚集、迁移;加速泡沫细胞形成;降低斑块稳定性,损伤血管内皮功能,启动和加速动脉粥样硬化进程。曾有研究显示,曲格列酮治疗可降低人多形核白细胞及单核细胞活性氧簇产生,抑制脂质过氧化损伤,显著改善缺血后脑动脉血流调节舒张功能^[20];吡格列酮治疗可显著降低链脲佐菌素糖尿病大鼠主动脉亚硝酸盐含量,使 NO 释放水平上升,改善血管内皮功能,表现为对乙酰胆碱诱导的血管舒张反应性增加^[21]。此外,PPAR γ 激动剂可抑制人体血管内皮细胞、高胆固醇兔氧化应激,主要是通过调节 NADPH 氧化酶亚单位 p22phox、p47phox 的表达及抗氧化剂的表达实现的^[22~24]。

4 结 语

综上所述,PPAR γ 激动剂(TZDs 药物)可在多环节、通过多种机制抑制动脉粥样硬化的进程,发挥调节糖代谢之外的益处。同时其他报道证实,PPAR γ 激动剂具有降低血压的作用^[21,25],可能也是其抑制、延缓动脉粥样硬化机制之一。目前 PPAR γ 激动剂(TZDs)主要用于治疗 2 型糖尿病,对糖代谢之外作用及作用机制的深入研究有利于它更广泛地应用于临床,最大发挥其治疗作用。

参 考 文 献

- [1] Schupp M, Janke J, Clasen R, et al. Angiotensin type 1 receptor blockers induce peroxisome proliferator-activated receptor gamma activity. *Circulation*, 2004, 109: 2054-2057.
- [2] Benson SC, Pershadsingh HA, Chittiboyina A, et al. Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPAR{gamma}-modulating activity. *Hypertension*, 2004, 43: 993-1002.
- [3] Young PW, Cawthorne MA, Coyle PJ, et al. Repeat treatment of obese mice with BRL49653, a new potent insulin sensitizer, enhances insulin action in white adipocytes. Association with increased insulin binding and cell-surface GLUT-4 as measured by photoaffinity labeling. *Diabetes*, 1995, 44: 1087-1092.
- [4] Miyazaki Y, Matsuda M, Mahankali A, et al. Mechanisms of glucose-lowering effect by rosiglitazone in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*, 2001, 50 (Suppl 2): A126.
- [5] Ling T, Hui-Rong L, Erhe G, et al. Antioxidative, antinitrative, and vasculoprotective effects of a peroxisome proliferators-activated receptor- γ agonist in hypercholesterolemia. *Circulation*, 2003, 108: 2805-2811.
- [6] Law RE, Meehan WP, Xi XP, et al. Troglitazone inhibits vascular smooth muscle cell growth and intimal hyperplasia. *J Clin Invest*, 1996, 98: 1897-1905.
- [7] Kintscher U, Goetze S, Wakino S, et al. Peroxisome proliferator activated receptor and retinoid X receptor ligands inhibit monocyte chemotactic protein-1-directed migration of monocytes. *Eur J Pharmacol*, 2000, 401: 259-270.
- [8] Marx N, Schonbeck U, Mitchell A, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma activator inhibit gene expression and migration in human vascular smooth muscle cell. *Circ Res*, 1998, 83: 1097-1103.
- [9] Ishbashi M, Egashira K, Iasa K, et al. Antiinflammatory and antiarteriosclerotic effects of pioglitazone. *Hypertension*, 2002, 40: 687-693.
- [10] Ricote M, Li AC, Willson TM, et al. The peroxisome proliferator-activated receptor-gamma is a negative regulator of macrophage activation. *Nature*, 1998, 391: 79-82.
- [11] Tontonoz P, Nagy L, Alvarez JG, et al. PPAR gamma promotes monocyte/macrophage differentiation and uptake of oxidized LDL. *Cell*, 1998, 93: 241-252.
- [12] Chen Z, Ishibashi S, Perrey S, et al. Troglitazone inhibits atherosclerosis in apolipoprotein E-knockout mice; pleiotropic effects on CD36 expression and HDL. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001, 21: 372-377.
- [13] Anna C, Josephine M, Craig M, et al. Rosiglitazone attenuates atherosclerosis in a model of insulin insufficiency independent of its metabolic effects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25: 1903-1909.
- [14] Jones NP, Mather R, Owen S, et al. Long-term efficacy of rosiglitazone as monotherapy or in combination with metformin. *Diabetologia*, 2000, 43 (Suppl 1): A192.
- [15] Viswanathan M, Stromberg C, Seltzer A, et al. Balloon angioplasty enhances the expression of angiotensin II

- AT1 receptors in neointima of rat aorta. J Clin Invest, 1992,90:1707-1712.
- [16] Takeda K, Ichiki T, Tokunou T, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor in vascular in smooth muscle cells. Circulation, 2000, 102:1834-1839.
- [17] Pasceri V, Wu HD, Willerson JT, et al. Modulation of vascular inflammation *in vitro* and *in vivo* by peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activators. Circulation, 2000, 101:235.
- [18] Marx N, Froehlich T, Siam L, 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, 23:283-288.
- [19] Ricote M, Li AC, Willson TM, et al. The peroxisome proliferator-activated receptor-gamma is a negative regulator of macrophage activation. Nature, 1998, 391:79-82.
- [20] Rajesh G, Yuvraj K, Ahmad A, et al. Troglitazone reduce reactive oxygen species generation by leukocytes and lipid peroxidation and improves flow-mediated vasodilatation in obese subjects. Hypertension, 2000, 36: 430-435.
- [21] Majithiya JB, Paramar AN, Balaraman R. Pioglitazone, a PPARgamma agonist, restore endothelial function in aorta of streptozotocin-induced diabetic rats. Cardiovasc Res, 2005, 66:150-161.
- [22] Tao L, Liu HR, Gao E, et al. Antioxidative, antinitrative, and vasculoprotective effects of a peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist in hypercholesterolemia. Circulation, 2003, 108:1834-1839.
- [23] Inoue I, Goto S, Matsunaga T, et al. The ligands/activators for peroxisome proliferators-activated receptor alpha (PPARalpha) and PPARgamma increase Cu^{2+} , Zn^{2+} -superoxide dismutase and decrease $\text{p}^{2\text{plex}}$ message expression in primary endothelial cells. Metabolism, 2001, 50:3-11.
- [24] Bagi Z, Koller G, Kaley G, et al. PPARgamma activation, by reducing oxidative stress, increases NO bioavailability in coronary arterioles of mice with type 2 diabetes. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2004, 286: H742-H748.
- [25] Negro R, Dazzi D, Hassan H, et al. Pioglitazone reduces blood pressure in non-dipping diabetic patients. Minerva Endocrinol, 2004, 29:11-17.

(上接第 438 页)

表现烦躁,当时心率 120 次/min,血压 160/100mmHg,急查动脉血气分析:pH7.48, PCO_2 35mmHg, PO_2 49mmHg, SiO_2 87%, BE 2.8mmol/L, 心梗三项:正常。D-二聚体 $834\mu\text{g/L}$,螺旋 CT 肺血管成像:右下肺动脉及其分支、右上肺动脉一分支、左上肺动脉内血栓,双侧胸腔积液合并右中下肺及左下肺感染,右下肺压迫性膨胀不全,心脏增大。

入院查体:体温 36.0°C ,心率 120 次/min,呼吸 22 次/min,血压 140/100mmHg。一般状况可,颈静脉无充盈,两肺底可闻及少量湿啰音。右肺第八肋间下叩诊浊音。心界左大,心率 136 次/min,律不齐,第一心音强弱不等,心脏各瓣膜区未闻及病理性杂音, $\text{P}_2 > \text{A}_2$ 。未闻及心包摩擦音。腹软,肝脾未触及。右侧肋缘下可见一 7cm 纵行手术瘢痕。麦氏点处可见一 5cm 斜形手术瘢痕。双下肢轻度可凹性水肿。双下肢径线(髌骨下 10cm):右下肢 31.5cm,左下肢 30cm。

2 临床病理讨论

根据临床表现和 CT 检查可以诊断为肺栓塞。需进一步明确是否需要溶栓治疗及栓子来源。(1)肺栓塞已经成为一种常见高危疾病,未经治疗的患

者死亡率约为 30%,诊断明确并接受充分治疗的患者病死率可下降至 2%~8%。特别是大面积肺栓塞应当紧急救治。以往根据肺灌注显像显示 50% 以上的肺无灌注或栓塞 ≥ 2 个肺叶动脉者成为大面积肺栓塞。而严重心肺疾病的患者即使较小的栓塞堵塞 1~2 个肺段也会引起严重的病理生理效应。因此较新的定义是将伴有休克或低血压(收缩压 $< 90\text{mmHg}$ 或下降超过 40mmHg 持续 15min 以上,除外新发生心律失常,低血容量或败血症所致的上述症状)的肺栓塞定义大面积肺栓塞,该诊断是决定溶栓治疗的先决条件。该患者显然不适合,因此没有溶栓指征,可采用抗凝治疗。(2)90% 的肺栓塞栓子来自下肢深静脉血栓,肺栓塞患者进行静脉造影发现 70% 存在深静脉血栓。对于有症状的患者,超声诊断近端深静脉血栓的敏感性和特异性均超过 95%。该患者双下肢轻度可凹性水肿,双下肢径线不一致,有腓肠肌部位压痛,仍应考虑血栓来自下肢,尽管双下肢静脉彩超显示双下肢股静脉、股深股浅静脉、大隐静脉汇入部、腘静脉血流通畅,腔内未见异常回声。华法令抗凝治疗至少 3 个月。

(参加讨论医师:陈红、金新新、解基严、郭丹杰、孙艺红、胡大一)

(吴彦 整理)