

Ventilation in patients with acute lung injury: observational cohort study[J]. Crit Care, 2006, 10: R79.

- [14] Gattnonil, Resenti A. The concept of "babylung"[J]. Intensive Care Med, 2005, 31(10): 776.
- [15] Winck JC, Azevedo LF, Costa-perira A, et al. Efficacy and safety of non-invasive Ventilation in the treatment of acute cardiogenic pulmonary edema-a systematic review and meta-analysis[J]. Crit Care, 2006, 10(3): R69.
- [16] Collins SP, Mielniczuk LM, Whittingham HA, et al. The use of noninvasive ventilation in emergency department patients with acute eardiogenic pulmonary edema: a systematic review[J]. Ann Emerg Med, 2006, 48(3): 260.
- [17] Antonelli M, Conti G, Esquinas A, et al. A multiple center survey on the use in clinical Practiee of noninvasive ventilation as a first line intervention for acute resp iratory distress syndrome[J]. Crit Care Med, 2007, 35(1): 18.
- [18] Bana S, Jenad H, Gay PC, et al. Failure of non, invasive ventilation in patients with acute lung injury: observation-

al cohort study[J]. Crit Care, 2006, 10(3): R79.

- [19] Esteban A, Frutes-Vivar F, Ferguson ND, et al. Noninvasive positive-pressure ventilation for respiratory failure after extubation[J]. N Engl J Med, 2004, 350(24): 2452.
- [20] Nava S, Gregoretti C, Fanfulla F, et al. Noninvasive ventilation to prevent respiratory failure after extubation in high-risk patients[J]. Crit Care Med, 2005, 3(11): 2465.
- [21] 李霞, 史忠, 周坤, 等. 序贯通气治疗急性有机磷中毒所致呼吸衰竭的临床研究[J]. 重庆医学, 2008, 37(22): 2522.
- [22] 王辰, 商鸣宇, 黄克武, 等. COPD 高碳酸血症性呼吸衰竭短期有创机械通气后序贯无创机械通气[J]. 中华医学杂志: 英文版, 2003, 116(1): 39.
- [23] Antonelli M, Bello G. Noninvasive mechanical ventilation during the weaning process: facilitative, curative, or preventive? [J]. Crit Care, 2008, 12(2): 136.

(收稿日期: 2010-01-22 修回日期: 2010-03-12)

· 综 述 ·

PPAR α 、PPAR γ 及其激动剂的心血管保护作用研究进展

赵晓燕¹, 苏金林²综述, 张兴凯¹审校

(1. 解放军第五医院心肾科, 宁夏银川 750004; 2. 宁夏医科大学附属医院胸外科, 宁夏银川 750004)

关键词: 过氧化物酶体增殖物激活受体; 激动剂; 心血管; 研究进展

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2010.19.061

中图分类号: R541.05

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2010)19-2680-03

过氧化物酶体增殖物激活受体(PPARs)是核受体超家族中由配体激活的核转录因子,通过作用于靶基因的启动子调节基因转录而发挥多种有益的生理作用。一直以来,人们对 PPAR α 激动剂贝特类药物的调脂作用和 PPAR γ 激动剂噻唑烷二酮类药物的降糖效应给予了较多的关注,而对其更为广泛的心血管保护作用研究较少。近年研究表明,PPARs 与心血管病有着密切的联系^[1-3],正成为心血管研究领域的热点课题。本文就 PPAR α 、PPAR γ 及其激动剂的心血管保护作用的国内外研究进展综述如下。

1 PPARs 的生物学特性

PPARs 属于 II 型核受体超家族,1990 年由 Issemann 等首先发现,是一类由配体激活的核转录因子。目前,在哺乳类动物中共发现 3 种 PPARs 亚型,分别命名为 PPAR α 、PPAR β/δ 和 PPAR γ 。PPAR α 在线粒体丰富的肝细胞、心肌细胞、肠细胞及肾近曲小管细胞呈高水平表达; PPAR β/δ 的组织表达较广泛,在脑、结肠和皮肤相对较高; PPAR γ 主要在大肠和脂肪组织中表达,尚可表达于单核/巨噬细胞、泡沫细胞、血管平滑肌细胞(VSMCs)、内皮细胞、粥样硬化斑块以及心室肌细胞。PPARs 参与调节过氧化物酶体增殖、能量代谢、细胞分化以及炎症反应等,与许多病理生理过程如肥胖、胰岛素抵抗、高血压、糖尿病、动脉粥样硬化及肿瘤等相关。PPAR α 对脂肪酸氧化酶的基因表达具有重要调节作用,可促进细胞对脂肪酸的摄取、活化和代谢; PPAR γ 调控参与脂肪前体细胞分化的多个基因的转录,并调节胰岛素介导的外周组织对葡萄糖的摄取,主要与脂肪细胞的分化、脂质储存和血管病变有关; PPAR β/δ 可能是调控脂质代谢及胰岛素敏感性的关键因子。

2 PPARs 激动剂的种类及特点

根据配体来源的不同,将 PPARs 激动剂分为自然产生及人工合成两大类。脂肪酸及其衍生物、白三烯 B₄ 是 PPAR α 的天然激动剂,而 PPAR γ 的天然激动剂主要是花生四烯酸经环氧合酶、脂氧合酶作用后的产物如亚油酸、亚麻酸、前列腺素 D₂ 衍生物、15-脱氧前列腺素 J₂ (15d-PGJ₂) 及氧化修饰低密度脂蛋白等,其中 15d-PGJ₂ 对 PPAR γ 有高度亲和性和很强的激动作用,常被应用于对 PPAR γ 的实验研究。贝特类调脂药(即苯氧芳酸类衍生物)和噻唑烷二酮类(TZDs, 又称格列酮类)降糖药是最先发现的 PPAR α 和 PPAR γ 的人工合成激动剂。前者以氯贝特、苯扎贝特、依托贝特、吉非罗齐、环丙贝特和非诺贝特为代表,后者中罗格列酮具有最大激动能力,而吡格列酮、英格列酮、曲格列酮和环格列酮相对较弱。近来研究表明,替米沙坦除了是血管紧张素 II (Ang II) 受体拮抗剂外,还是 PPAR γ 的激动剂^[4]。PPAR β/δ 的特异性配体发现最少,目前以 GW501516 较为肯定。另外一些配体则显示出通用的激动作用,如 GW2331、TZD18 以及非甾体抗炎药吲哚美辛、非诺洛芬和布洛芬是 PPAR α 和 γ 的双重激动剂,而苯扎贝特和 L2796449 则对 3 种亚型均有作用。

3 PPAR α 、PPAR γ 及其激动剂的心血管保护作用

以往认为,PPAR α 及其激动剂的生理作用主要是纠正脂代谢障碍; PPAR γ 及其激动剂的生物学功能主要为改善糖代谢异常。近年研究表明,二者还具有更为广泛的心血管保护作用,通过改善胰岛素抵抗(IR)、纠正脂质代谢紊乱、逆转心肌肥厚、抑制 VSMCs 和内皮细胞的增殖与迁移,从而改善心血管的病理性重构,并具有降压效应。因此,PPAR α 、PPAR γ 及其激动剂可能在代谢综合征及其并发的心血管损害中发挥重要的负性调控作用。

3.1 改善 IR 业已证实,高血压、冠心病的核心病理基础是 IR,因此,增加胰岛素的敏感性、改善 IR 是防治高血压和冠心病、降低急性心血管事件及其死亡率的一项有效措施。目前临床上应用的 TZDs 类药物就是人工合成的高亲和性 PPAR γ 配体,是直接针对 IR 的胰岛素增敏剂。研究表明,PPAR γ 过度激活后,通过重新分配体内三酰甘油(TG),即增加白色脂肪组织 TG 的含量、减少肌肉和肝脏内的 TG,使肌肉组织摄取葡萄糖增加,胰岛素敏感性得到改善^[5];同时,TZDs 类药物能纠正瘦素功能紊乱,将胰岛- β 细胞中的脂肪细胞清除,恢复 β 细胞功能,增加内源性胰岛素的分泌^[6]。PPAR α 激动剂非诺贝特能够降低 2 型糖尿病大鼠内脏和骨骼肌中的脂肪含量,继而增加胰岛素敏感性^[7]。将非诺贝特用于代谢综合征合并高胰岛素血症的患者,可以降低其空腹胰岛素水平以及糖负荷后的胰岛素反应水平,推测可能的机制为:非诺贝特通过激活 PPAR α 增加肝脏游离脂肪酸的氧化,促进其作为能源被肝脏、骨骼肌等利用而减轻 IR;还通过调节肝脏脂代谢途径相关酶的作用,促进肝脏的脂肪代谢。此外,肿瘤坏死因子- α (TNF- α)可抑制胰岛素信号传导通路引起 IR,而非诺贝特通过抑制核因子- κ B(NF- κ B)减少 TNF- α 的生成以改善 IR。

3.2 纠正脂质代谢紊乱 血浆脂蛋白中低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、极低密度脂蛋白胆固醇(VLDL-C)的升高和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)的下降与冠心病发病呈明显正相关。PPAR α 激动剂不仅降低 TG 水平,还能升高 HDL-C 水平^[8]。PPAR α 是细胞分化和脂肪代谢的一个关键性基因转录调节因子,贝特类药物是 PPAR α 的激动剂,可改变与 HDL-C 有关的蛋白质结构和功能的 5 个关键基因,通过调控这些基因的表达而多方面地影响 HDL-C 的代谢^[9]。一方面,增加载脂蛋白(Apo)A I、Apo A II 和脂蛋白脂肪酶(LPL)的基因表达,降低 Apo C III 的表达,从而促进 TG 的水解,增加 LPL 的活性,稳定 HDL-C 并促进其成熟,最终提高 HDL-C 的水平,改善脂代谢异常。另一方面,加速胆固醇从外周细胞的清除和被肝细胞的摄取,从而促进胆固醇的逆向转运。

3.3 抑制心肌肥厚 多种神经体液因子如 Ang II、内皮素-1(ET-1)、去甲肾上腺素及 TNF- α 等已被确认为心肌肥厚发生与发展的正性调控因子;相对而言,对心肌肥厚负性调控机制的认识则明显不足。近年来,随着对 PPARs 研究的深入,已证明该受体的 α 、 γ 亚型介入了心肌肥厚的负性调节过程^[1]。PPAR α 能够调控编码心肌线粒体大部分脂肪酸氧化酶的基因表达,是生理条件下心肌脂质和能量代谢的重要调控因子^[10],PPAR α 基因变异可导致左室肥厚;敲除 PPAR α 基因后心肌脂肪酸氧化减低,糖利用增加,发生心肌肥厚。在压力负荷介导心肌肥厚时,PPAR α 的 mRNA 和蛋白表达下调,与脂肪酸摄取下降有关^[11]。体外实验发现,PPAR α 选择性激动剂非诺贝特不仅能上调 PPAR α 的 mRNA 和蛋白表达,以浓度依赖方式抑制高糖高胰岛素诱导的心肌细胞肥大^[12],还可通过下调活化的 T 细胞核因子 c4(NFATc4)的表达抑制 ET-1 诱导的心肌细胞肥大^[13]。动物实验表明,非诺贝特可上调 PPAR α 的蛋白表达,并通过降脂以外的作用改善自发性高血压大鼠的左室肥厚^[14]。以往认为 PPAR γ 的表达在脂肪组织中占优势,但近年研究发现,PPAR γ 在人类心室呈高表达。实验表明,吡格列酮对 Ang II 诱导的新生大鼠心肌肥厚有改善作用;高血压发生左室肥厚时心肌组织 PPAR γ 的 mRNA 和蛋白表达水平均降低,提示 PPAR γ 表达受抑制可能参与了高血压心肌肥厚的发生。PPARs 抑制心肌肥厚的机制尚不清楚。已知炎症细胞因子通过刺激心肌细胞肥大和诱发细胞凋亡而与左室重构的发

展过程密切相关。目前比较一致的观点认为,PPARs 兴奋剂通过 NF- κ B 及活化蛋白-1(AP-1)、环氧化酶-2(Cox-2)信号传导通路抑制细胞产生白介素-1 β (IL-1 β)、白介素-6(IL-6)、TNF- α 和基质金属蛋白酶(MMP)等炎症因子^[15-16],从而对心肌肥厚发挥负性调控作用。然而,迄今尚未见到有关 PPARs 及其激动剂影响心脏成纤维细胞增殖及其胶原合成方面的报道,有待进一步观察研究。

3.4 抑制 VSMCs 和内皮细胞的增殖与迁移 血管组织中 PPAR α 和 PPAR γ 的表达升高可抑制血管重构和动脉粥样硬化^[17]。研究发现,高血压患者血管组织中 PPAR γ 的表达升高,且随着年龄的增长,其表达增高更加明显,提示 PPAR γ 与高血压血管重构的发生及发展相关。VSMCs 和内皮细胞在动脉粥样硬化的形成和发展过程中具有重要的作用。前者的增生和迁移参与了动脉粥样硬化的早期损伤,后者的迁移是粥样硬化斑块内血管形成的关键因素,是斑块不稳定和易出血的重要病理基础。PPARs 通过抑制细胞因子和生长因子发挥抗细胞增殖和迁移的作用^[18]。研究表明,PPAR γ 激动剂能抑制转化生长因子- β (TGF- β)诱导的结缔组织生长因子(CTGF)在人主动脉 VSMCs 上的表达,后者可引起细胞外基质的沉积,导致动脉壁增厚和血管狭窄;PPAR α 和 PPAR γ 激动剂能明显抑制血管内皮生长因子诱导的 Akt 的磷酸化,进而抑制内皮细胞的迁移^[19]。PPARs 的这种作用可以保护血管免受代谢紊乱引起的病理变化。

3.5 降压作用 贝特类和 TZDs 类药物分别是 PPAR α 和 PPAR γ 的高选择性激动剂,通过激活有胰岛素作用的脂肪、骨骼肌、肝脏和心血管等组织的 PPAR α 和 PPAR γ 受体,调节胰岛素应答基因的转录,提高胰岛素敏感性。对于高血压合并 IR 及脂、糖代谢紊乱者,应用 PPAR α 和 PPAR γ 激动剂可以纠正脂代谢异常、改善糖代谢障碍,并控制高血压。李永勤等^[20]报道,非诺贝特可抑制 Ang II 引起的小鼠血压升高;在 2 型糖尿病合并高血压的患者,罗格列酮不仅能降低血糖,还具有降压作用。临床研究显示,高血压患者不服用任何标准降压药物,仅服用罗格列酮 4 周后收缩压及舒张压分别降低了 17 mm Hg 和 11 mm Hg,并且基线血压水平较高组血压下降幅度更大,血浆 C 反应蛋白水平也下降了 40%^[21-22]。高血压合并高脂血症患者,在常规降压治疗的基础上服用苯扎贝特后,血清总胆固醇、TG、LDL-C 水平较治疗前显著降低,HDL-C 水平显著升高,其舒张压的下降幅度显著大于安慰剂组,而且与血 TG 水平的变化呈显著正相关,提示苯扎贝特可能通过改善血脂代谢,在降压药物治疗的基础上使血压进一步降低^[23-25]。目前 PPARs 激动剂的降压机制尚不十分清楚。鉴于高血压常与 IR 相关联,而且 HDL-C 水平的升高可以改善血流动力学介导的血管舒张功能,增加内皮型一氧化氮(eNOS)的表达,增强内皮依赖的血管舒张作用,因此,PPARs 激动剂的降压作用可能与胰岛素水平下降及内皮功能的改善有关。通过降低 IR 可能是防治高血压的又一重要的策略^[26]。

4 PPAR α 和 PPAR γ 激动剂的心血管保护作用的循证医学依据

美国退伍军人高密度脂蛋白干预研究(VA-HIT)显示:吉非罗齐治疗组非致死性心肌梗死或冠心病死亡率下降 22%,脑卒中下降 25%,HDL-C 上升 6%,TG 下降 31%。苯扎贝特对心肌梗死预防研究(BIP)发现:苯扎贝特组 HDL-C 升高 18%,TG 降低 22%。糖尿病 AS 干预研究(DAIS)表明:非诺贝特治疗组 AS 进展减轻 40%,临床事件减少 23%。曲格列酮预防糖尿病研究(TRIPOD)显示:曲格列酮使糖尿病发生率

下降 56%^[27]。上述研究结果提示, PPAR α 和 PPAR γ 激动剂具有改善糖、脂代谢的作用, 并对心血管有保护效应。

5 结 语

目前, PPAR α 和 PPAR γ 的激动剂已广泛应用于临床, 主要治疗高脂血症、糖尿病和代谢综合征, 并取得了满意的疗效。PPAR α 、PPAR γ 与心血管疾病的密切联系无疑为临床逆转心血管重构提供新的思路。因此, 对 PPAR α 、PPAR γ 及其激动剂的深入研究将对代谢综合征及其心血管并发症的防治具有重要的理论意义和临床应用价值。

参考文献:

- [1] Robinson E, Grieve DJ. Significance of peroxisome proliferator-activated receptors in the cardiovascular system in health and disease[J]. *Pharmacotherapy*, 2009, 122(3): 246.
- [2] 张瑞英, 莫成利, 富路. PPAR α 对动脉粥样硬化、急性心肌梗死、糖尿病心肌病的作用及机制研究进展[J]. *心血管病学进展*, 2008, 29(4): 613.
- [3] Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes[J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(24): 2457.
- [4] Honda A, Matsuura K, Fukushima N, et al. Telmisartan induces proliferation of human endothelial progenitor cells via PPAR γ -dependent PI3K/Akt pathway[J]. *Atherosclerosis*, 2009, 205(2): 376.
- [5] Rosenson RS. Effects of peroxisome proliferator-activated receptors on lipoprotein metabolism and glucose control in type 2 diabetes mellitus[J]. *American J Cardiol*, 2007, 99(2): 96.
- [6] 梁瑜祯, 冯乐平, 夏宁, 等. 罗格列酮对不同浓度葡萄糖条件下小鼠胰岛 B 细胞株 NIT-1 增殖、凋亡及功能的影响[J]. *广西医学*, 2009, 31(9): 1231.
- [7] Charbonnel B. PPAR- α and PPAR- γ agonists for type 2 diabetes[J]. *Lancet*, 2009, 374(9684): 96.
- [8] 吴静. 调脂药物的一支独秀-非诺贝特的独特作用及其临床应用[J]. *实用糖尿病杂志*, 2005, 1(5): 59.
- [9] Toth PP. Novel therapies for increasing serum Levels of HDL[J]. *Endocrin Metab Clin*, 2009, 38(1): 151.
- [10] Madrazo JA, Kelly DP. The PPAR trio: Regulators of myocardial energy metabolism in health and disease[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2008, 44(6): 968.
- [11] Meng RS, Pei ZH, Yin R, et al. Adenosine monophosphate-activated protein kinase inhibits cardiac hypertrophy through reactivating peroxisome proliferator-activated receptor- α signaling pathway[J]. *Eur J Pharmacol*, 2009, 620(3): 63.
- [12] 王明丰, 蒋青松. PPAR- α 信号通路参与高糖高胰岛素诱导的心肌细胞肥大[J]. *中国药理通讯*, 2009, 26(2): 14.
- [13] 李瑞芳, 段冷听, 乐康, 等. PPAR- α 激活对 ET-1 诱导的心肌肥大和转录因子 NFATc4 的影响[J]. *中国病理生理杂志*, 2009, 25(6): 1046.
- [14] 陈红娟, 陈君柱, 王兴祥, 等. PPAR α 激动剂非诺贝特改善自发性高血压大鼠左室肥厚及 PPAR α 表达[J]. *浙江大学学报: 医学版*, 2007, 36(5): 470.
- [15] 叶平, 张铖, 伍士敏, 等. 吡格列酮抑制大鼠心肌肥厚的实验研究[J]. *中国应用生理杂志*, 2005, 21(1): 35.
- [16] Delerive P, De Bosscher K, Besnard S, et al. Peroxisome proliferator-activated receptors negatively regulates the inflammatory gene response by negative cross-talk with transcription factors NF- κ B and AP-1[J]. *J Biol*, 2007, 214(10): 256.
- [17] 王咏, 肖颖彬. 过氧化体增殖物激活型受体- γ 对肥厚心肌炎症反应调控作用的初步研究[J]. *第三军医大学学报*, 2006, 28(8): 772.
- [18] 秦雷. 替米沙坦治疗老年高血压糖尿病左室肥厚[J]. *医药论坛杂志*, 2007, 28(13): 36.
- [19] Li AC, Palinski W. Peroxisome proliferator-activated receptors: How their effects on macrophages can lead to the development of a new drug therapy against atherosclerosis[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2006, 46(1): 1.
- [20] 李永勤, 牛小麟, 李少民, 等. 高血压患者动脉血管组织中 PPAR γ 的表达[J]. *心脏杂志*, 2005, 17(5): 146.
- [21] Zahradka P, Wright B, Fuerst M, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha and gamma ligands differentially affect smooth muscle cell proliferation and migration[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2006, 317(4): 651.
- [22] Biscetti F, Straface G, Pitocco D, et al. Peroxisome proliferator-activated receptors and angiogenesis [J]. *Nutr Metab Cardiovas*, 2009, 19(11): 751.
- [23] Vera T, Taylor M, Bohman Q. Fenofibrate prevents the development of angiotensin II - dependent hypertension in mice[J]. *Hypertension*, 2005, 45(10): 732.
- [24] 周秀艳, 侯振江, 李艳华, 等. 罗格列酮治疗后 2 型糖尿病高血压患者血清基质金属蛋白酶-2 及其相关指标的变化[J]. *广东医学*, 2007, 28(5): 815.
- [25] 李光伟, 王金平, 李春梅. 胰岛素增敏剂罗格列酮抗高血压作用探讨[J]. *中华内科杂志*, 2004, 43(12): 907.
- [26] 叶平, 苏工, 张铖. 苯扎贝特对高三酰甘油血症并高血压患者炎症细胞因子和血压的影响[J]. *解放军医学杂志*, 2005, 30(3): 216.
- [27] Campia U, Matuskey LA, Panza JA. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activation with pioglitazone improves endothelium-dependent dilation in nondiabetic patients with major cardiovascular risk factors[J]. *Circulation*, 2006, 113(6): 867.

(收稿日期: 2010-02-23 修回日期: 2010-03-01)