

fenofibrate 在缺血再灌注中的作用研究

朱乾坤 何桂珍

摘要 fenofibrate 是降脂药 fibrate 家族中的一种药物,目前主要临床应用是降低血胆固醇水平^[1]。作为 PPAR- α 的激动剂, fenofibrate 以转录因子的角色参与基因表达,调节细胞内糖类和脂肪代谢以及脂肪组织分化^[2]。最近研究发现,除了降低血脂以外, fenofibrate 还通过抗氧化应激和抗炎,在缺血再灌注模型中发挥减轻损伤的作用。本文就 fenofibrate 在抗氧化抗炎和缺血再灌注中的研究做一综述。

关键词 fenofibrate 缺血再灌注 抗炎 氧化应激 PPAR- α

中图分类号 R6 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.05.047

一、fenofibrate 与炎症

近年来多项研究表明, fenofibrate 具有抗炎作用。在一项使用 fenofibrate 干预的临床试验中,25 位类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)患者在接受缓解病情的抗风湿药(disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs)的基础上,完成了 fenofibrate (145mg/kg)的为期3个月的服用,结果显示,患者循环血中的经典炎性介质,如C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)和白介素6(interleukin 6, IL-6)都显著降低^[3]。在另一项涉及 PPAR- α 的研究中, fenofibrate 以剂量依赖性的方式,抑制了鼠源巨噬细胞 J774 中的内毒素(lipopolysaccharide, LPS)诱导的诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)表达和一氧化氮(nitric oxide, NO)的产生,且抑制了细胞 IL-6 的产生^[4]。Mohamed 等^[5]发现,100mg/kg fenofibrate 可以显著降低由伴刀豆球蛋白 A(concanavalin A)引起的大鼠肝脏炎症中的血清丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferases, ALA),天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferases, ASA),肝脏肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α)以及丙二醛(malondialdehyde, MDA)的水平。此外,在一项2013年的前瞻性研究中,14名腐蚀性手骨关节炎(erosive hand osteoarthritis, EHOA)的患者接受了为期12周的 fenofibrate (145mg/d)治疗后,循环血中的炎性介质白介素-10(interleukin 10, IL-10)显

著降低。Jha 等^[6]发现, fenofibrate 可以显著降低由蛋氨酸胆碱缺乏(methionine choline deficient, MCD)饮食和 LPS 引起的小鼠肝脏炎症模型中的炎性反应。Wang 等^[7]发现, fenofibrate 还可以通过乙酰化酶(sirtuin1, SIRT-1)途径,有效降低了内皮细胞在 TNF- α 刺激下的 CD40 表达,从而发挥抗炎作用。在 Jia 等^[8]的研究中, fenofibrate 降低了高迁移率族蛋白 B1(high mobility group protein B1, HMGB1),减轻了心肌细胞中的炎症。Fenofibrate 在眼色素层炎疾病中也展示出抗炎作用, fenofibrate 通过抑制 Toll 样受体(Toll like receptor, TLR)以及核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B),明显改善了由 LPS 诱导产生的眼葡萄膜炎,降低了炎性因子的产生,减少了炎性细胞的浸润^[9]。

以上人和动物的研究表明 fenofibrate 在不同组织中具有抗炎作用,其机制主要是通过降低炎性介质的水平或抑制炎症通路,从而发挥抗炎作用。

二、fenofibrate 与氧化应激

过氧化物酶体(Peroxisome)是肠道上皮细胞里的亚细胞器,它含有一系列的抗氧化酶,能保护肠上皮细胞免受氧化应激的损伤^[10]。其中,过氧化氢酶(catalase)能够通过过氧化反应代谢 H_2O_2 , 甲醇和乙醇等,所以过氧化氢酶具有保护性作用,能够消除毒性效应^[11]。作为髓过氧化物酶植物激活受体 α 的外源性配体, fenofibrate 通过激活 PPAR- α 以诱导各种抗氧化酶的合成与表达,如超氧化物歧化酶(SOD),谷胱甘肽过氧化物酶(GSH),和过氧化氢酶(catalase)^[12, 13]。在体内实验中, fenofibrate 显现出肝脏保护作用,且机制与抑制 ROS 和提高 SOD 有关^[14]。此外, fenofibrate 通过降低氧化应激损伤延缓了肝硬化

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30471707)

作者单位:100730 中国医学科学院/北京协和医学院北京协和医院肠外肠内营养科

通讯作者:何桂珍,电子邮箱:hgzpumc@126.com

的发展^[15]。在 Walker 等^[16]的实验中,短期应用 fenofibrate 能降低氧化应激的系统标志物之一“细胞质氧化低密度脂蛋白”,减轻氧化损伤,从而改善血管内皮细胞功能。在 Chung 等^[17]用高脂饮食诱导的大鼠高血压模型中, fenofibrate 增加了抗氧化物质 SOD2 的含量,降低了由高脂饮食诱导的氧化应激损伤,且该作用与 FoxO3a 信号通路有关。在一项 fenofibrate 与慢性透析的研究中, fenofibrate 在降低血清甘油三酯和胆固醇的同时,增加了血浆中总谷胱甘肽和游离谷胱甘肽的水平,使得血浆中抗氧化型的氨基硫醇增多,改善了透析患者的抗氧化物质与 ROS 之间的失衡^[18]。在提高机体抗氧化能力的同时,由于其抑制了 ROS 介导中性粒细胞引起的细胞坏死, fenofibrate 能够保护机体免于中性粒细胞的毒性。Ouk 等^[19]发现 fenofibrate 显著降低了大脑中性粒细胞介导产生的 ROS 和蛋白酶,同时非连续灌注 fenofibrate 组与连续灌注 fenofibrate 组相比,大脑中超氧化物阴离子含量增加,这也证实了 fenofibrate 具有抗氧化的作用。以上研究表明, fenofibrate 具有抗氧化损伤的作用,机制与抑制 ROS 和增加抗氧化酶的合成有关。

三、fenofibrate 与缺血再灌注

缺血再灌注损伤是指组织细胞在血流中断一段时间后由于血液供应恢复引起的损伤。经历了一段时间的缺血缺氧后,再灌注的血流不但没有使组织细胞功能恢复正常,反而使组织细胞产生了炎症和氧化应激反应,引起损伤。缺血再灌注常常引起微血管的损伤,微血管的通透性增加,细胞内液体通过血管,更多地进入细胞间液,导致循环减慢。在再灌注过程中,血管内皮细胞被“激活”,导致活性氧簇(ROS)增加,一氧化氮(NO)减少。此外,再灌注能激活补体系统和相关危险分子信号,引发无菌性炎症反应,白细胞聚集在再灌注区域,释放炎症因子,如白介素和自由基^[20]。再灌注血流带来的氧化性物质进入缺血的细胞,这些氧化性物质损伤细胞以后,会进一步导致细胞内的自由基更多地释放出细胞^[21]。正常的细胞含有抵抗氧化损伤的自由基清道夫,而缺血组织的自由基清道夫减少,自由基与自由基清道夫之间的失衡也导致了再灌注时缺血细胞受损^[22]。因此,减轻炎症和氧化应激反应可以缓解缺血再灌注引起的损伤。

fenofibrate 在各组织器官的缺血再灌注模型中起到了降低炎症反应和抗氧化的作用,从而缓解了缺血再灌注造成的损伤。在 Patel 等^[20]实验中,小鼠双侧肾血流被阻断 30min,再灌注 24h,腹腔注射的 fenofi-

brate(3mg/kg)显著降低了血肌酐(creatinine)、尿素、AST、肾组织 MDA、髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)等指标,减轻了肾脏的炎症损伤。Bhalodia 等^[23]的实验也证实了 fenofibrate(100mg/kg)在大鼠的肾脏缺血再灌注模型中的抗炎作用。在一项关于肝脏缺血再灌注的实验中,大鼠在腹腔注射 50mg/kg fenofibrate 1h 后,左叶和中叶肝脏血流被阻断 60min,再灌注 4h,结果显示 fenofibrate 显著降低了血 ALT, TNF- α , 肝脏 MDA 和超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)的水平。在 Sugga 等^[24]建立的离体大鼠心脏模型中,心脏缺血 30min,再灌注 120min,结果表明在 fenofibrate(100mg/kg)预处理组,心脏的脂肪过氧化反应(lipid peroxidation)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、肌酸激酶(creatine kinase, CK)、过氧化物阴离子间隙(superoxide anion generation)等指标显著降低。在啮齿类脑缺血再灌注模型中, fenofibrate 通过降低了蛋白二硫异构体中的 28 肽序列,对脑缺血再灌注中的神经系统起到保护作用。Ouk 等^[25]的实验也证实, fenofibrate 在脑缺血模型中具有神经和血管保护作用,机制是通过影响多核中性粒细胞、血管壁和小神经胶质细胞激活之间的相互作用。

以上研究显示, fenofibrate 在肠道以外器官的缺血再灌注模型中,起到减轻缺血再灌注损伤的作用。

四、fenofibrate 在肠道缺血再灌注中的展望

由于 fenofibrate 在抗炎抗氧化和缺血再灌注中的作用是最近较新的研究,而其在肠道缺血再灌注中的作用尚未见报道,结合 fenofibrate 的生理作用和 fenofibrate 在其他器官缺血再灌注中的效果。笔者有理由推断, fenofibrate 在肠道缺血再灌注中可能同样具有通过抗炎抗氧化以减弱肠道缺血再灌注损伤的作用。但是,目前缺乏关于 fenofibrate 在肠道缺血再灌注研究中的文献报道,因此有必要将 fenofibrate 应用于肠道缺血再灌注模型中,且进一步探索和阐明其作用机制。

参考文献

- 1 Frazier - Wood AC, Ordozas JM, Straka RJ, *et al.* The PPAR alpha gene is associated with triglyceride, low - density cholesterol and inflammation marker response to fenofibrate intervention: the GOLDN study [J]. *Pharmacogenomics J*, 2013, 13(4):312 - 317
- 2 Yang J, Luo W, Chen L, *et al.* Metabolism of fenofibrate in beagle dogs: new metabolites identified and metabolic pathways revealed [J]. *Pharmazie*, 2013, 68(6):414 - 420
- 3 Shirinsky I, Polovnikova O, Kalinovskaya N, *et al.* The effects of

- fenofibrate on inflammation and cardiovascular markers in patients with active rheumatoid arthritis: a pilot study [J]. *Rheumatol Int*, 2013, 33(12):3045–3048
- 4 Paukkeri EL, Leppanen T, Lindholm M, *et al.* Anti-inflammatory properties of a dual PPARgamma/alpha agonist muraglitazar in in vitro and in vivo models [J]. *Arthritis Res Ther*, 2013, 15(2):R51
- 5 Mohamed DI, Elmelegy AA, El-Aziz LF, *et al.* Fenofibrate A peroxisome proliferator activated receptor – alpha agonist treatment ameliorates Concanavalin A – induced hepatitis in rats [J]. *Eur J Pharmacol*, 2013, 721(1–3):35–42
- 6 Jha P, Claudel T, Baghdasaryan A, *et al.* Role of adipose triglyceride lipase (PNPLA2) in protection from hepatic inflammation in mouse models of steatohepatitis and endotoxemia [J]. *Hepatology*, 2014, 59(3):858–869
- 7 Wang W, Bai L, Qiao H, *et al.* The protective effect of fenofibrate against TNF – alpha – induced CD40 expression through SIRT1 – mediated deacetylation of NF – kappaB in endothelial cells [J]. *Inflammation*, 2014, 37(1):177–185
- 8 Jia Z, Xue R, Liu G, *et al.* HMGB1 is involved in the protective effect of the PPAR alpha agonist fenofibrate against cardiac hypertrophy[J]. *PPAR Res*, 2014, 2014:541394
- 9 Shen W, Gao Y, Lu B, *et al.* Negatively regulating TLR4/NF – kappaB signaling via PPARalpha in endotoxin – induced uveitis[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1842(7):1109–1120
- 10 D’Errico I, Salvatore L, Murzilli S, *et al.* Peroxisome proliferator – activated receptor – gamma coactivator 1 – alpha (PGC1alpha) is a metabolic regulator of intestinal epithelial cell fate [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(16):6603–6608
- 11 Bardina LR, Pron’Ko PS, Satanovskaia VI, *et al.* [Effects of catalase activators and inhibitors on ethanol pharmacokinetic characteristics and ethanol and aldehyde – metabolizing enzyme activities in the rat liver and brain[J]. *Biomed Khim*, 2010, 56(4):499–505
- 12 Liu X, Jang SS, An Z, *et al.* Fenofibrate decreases radiation sensitivity via peroxisome proliferator – activated receptor alpha – mediated superoxide dismutase induction in HeLa cells [J]. *Radiat Oncol J*, 2012, 30(2):88–95
- 13 Barbiero JK, Santiago R, Tonin FS, *et al.* PPAR – alpha agonist fenofibrate protects against the damaging effects of MPTP in a rat model of Parkinson’s disease [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2014, 53:35–44
- 14 Boshra V, Moustafa AM. Effect of preischemic treatment with fenofibrate, a peroxisome proliferator – activated receptor – alpha ligand, on hepatic ischemia – reperfusion injury in rats[J]. *J Mol Histol*, 2011, 42(2):113–122
- 15 Kostapanos MS, Kei A, Elisaf MS. Current role of fenofibrate in the prevention and management of non – alcoholic fatty liver disease[J]. *World J Hepatol*, 2013, 5(9):470–478
- 16 Walker AE, Kaplon RE, Lucking SM, *et al.* Fenofibrate improves vascular endothelial function by reducing oxidative stress while increasing endothelial nitric oxide synthase in healthy normolipidemic older adults[J]. *Hypertension*, 2012, 60(6):1517–1523
- 17 Chung HW, Lim JH, Kim MY, *et al.* High – fat diet – induced renal cell apoptosis and oxidative stress in spontaneously hypertensive rat are ameliorated by fenofibrate through the PPARalpha – FoxO3a – PGC – 1alpha pathway [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2012, 27(6):2213–2225
- 18 Makowka A, Dryja P, Chwatko G, *et al.* Treatment of chronic hemodialysis patients with low – dose fenofibrate effectively reduces plasma lipids and affects plasma redox status [J]. *Lipids Health Dis*, 2012, 11:47
- 19 Ouk T, Laprais M, Bastide M, *et al.* Withdrawal of fenofibrate treatment partially abrogates preventive neuroprotection in stroke via loss of vascular protection [J]. *Vascul Pharmacol*, 2009, 51(5–6):323–330
- 20 Patel NS, di Paola R, Mazzon E, *et al.* Peroxisome proliferator – activated receptor – alpha contributes to the resolution of inflammation after renal ischemia/reperfusion injury [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2009, 328(2):635–643
- 21 Reiniers MJ, van Golen RF, van Gulik TM, *et al.* Reactive oxygen and nitrogen species in steatotic hepatocytes: a molecular perspective on the pathophysiology of ischemia – reperfusion injury in the Fatty liver[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2014, 21(7):1119–1142
- 22 Kajiura I, Kawamura K, Hiratsuka Y, *et al.* The influence of oxygen free radical scavengers on the reduction of membrane – bound Na (+) – K(+) – ATPase activity induced by ischemia/reperfusion injury in the canine kidney[J]. *Nephron*, 1996, 72(4):637–643
- 23 Bhalodia Y, Sheth N, Vaghasiya J, *et al.* Role of fenofibrate alone and in combination with telmisartan on renal ischemia/reperfusion injury[J]. *Ren Fail*, 2010, 32(9):1088–1094
- 24 Sugga GS, Khan MU, Khanam R. Protective role of fibrates in cardiac ischemia/reperfusion [J]. *J Adv Pharm Technol Res*, 2012, 3(3):188–192
- 25 Ouk T, Gautier S, Petraut M, *et al.* Effects of the PPAR – alpha agonist fenofibrate on acute and short – term consequences of brain ischemia [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2014, 34(3):542–551

(收稿日期:2014 – 10 – 20)

(修回日期:2014 – 12 – 03)