

过氧化物酶体增殖物激活受体- α 与 心血管疾病关系研究进展

袁雨培 唐其柱

摘要 正常成人心脏以脂肪酸(fatty acid, FA)氧化供能为主,但在病理情况下,心肌能量代谢将会发生转变,主要以 FA 氧化供能向葡萄糖供能转变,能量代谢的紊乱进一步加重心脏疾病的进展。过氧化物酶体增殖物激活受体- α (peroxisome proliferators-activated receptors- α , PPAR- α)广泛表达在心脏组织,促进 FA 在线粒体进行 β 氧化,是人体内重要的能量调节因子。PPAR- α 还可以通过抗炎、抗氧化等多种方式参与心血管疾病的发生、发展。

关键词 过氧化物酶体增殖物激活受体- α 脂肪酸 心血管疾病

中图分类号 R542.2

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.08.002

正常胚胎心脏主要以葡萄糖氧化供能,但出生后心脏迅速转变为脂肪酸(FA)氧化供能为主。在病理情况下,心脏能量代谢发生紊乱,FA 和葡萄糖代谢平衡被打破。大量研究表明,在高血压、动脉粥样硬化、缺血性心肌病及心力衰竭中,心脏都会发生能量代谢紊乱。而 PPAR- α 可调控 FA 和糖类代谢进而影响多种疾病的发生、发展。在诸多病理情况下,心脏葡萄糖氧化增多而 FA 氧化减少,增多的葡萄糖反过来抑制 FA 氧化代谢,糖酵解氧化脱偶联,氢质子产生增加,离子稳态失衡,ATP 减少从而导致能量供应不足。此外,PPAR- α 还可通过氧化应激、炎症等多种方式参与心血管疾病进程^[1]。本文结合最新研究,对 PPAR- α 和心血管疾病关系做一综述,以期为临床提高更多理论依据。

一、PPAR- α 简述

过氧化物酶体增殖物激活受体- α (PPAR- α)是一种由配体激活的核转录因子受体,属于核受体超家族成员。PPAR 主要包括 3 种亚型(α 、 β 、 γ),其中 PPAR- α 位于人体染色体 22q12.2~13.1,主要表达于心脏、肝脏及骨骼肌系统,负责调控脂质氧化代谢,也在棕色脂肪组织、肾脏及巨噬细胞、平滑肌细胞及血管内皮细胞高表达^[2]。PPAR- α 广泛参与体内能代谢、氧化应激、炎症、昼夜节律、免疫反应及细胞分化等多种生物活动。

二、PPAR- α 和高血压

PPAR- α 广泛表达于血管内皮细胞和平滑肌细胞,对降低血压、改善血管舒张功能,维持心脏血液供应有重要作用。PPAR- α 可减轻多种模型导致的高血压^[3],主要机制包括降低近端肾小管 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶的活性以增加 Na^+ 的分泌,同时增加细胞色素 P450-4A 酶的表达,后者是调控肾脏血管和肾小管重吸收的重要物质。研究表明,给予 PPAR- α 敲除小鼠血管紧张素 II(Ang-Ⅱ)泵入后,血压较对照组明显升高^[4]。高水平氧化应激及 RAAS 系统的激活是高血压介导靶器官损害的重要机制之一。研究发现,氯贝丁酯(PPAR- α 激动剂)可显著降低左心室 Ang-Ⅱ 受体的表达,同时激活内皮细胞 NO 合成酶,增强血管舒张功能^[5]。

另有研究显示 PPAR- α 可保护血管内皮细胞、调节血管内皮细胞通透性,通过抑制氧化应激、炎症、改善内皮功能等多种方式。Silswal 等^[6]发现在野生型和 PPAR- α 敲除小鼠中,大动脉收缩功能并未出现明显差异,但血管舒张试验却有差别。使用 NO 类似物后,大动脉舒张功能差异消失,提示 PPAR- α 敲除小鼠可能出现血管内皮损害。同时,敲除组小鼠体内 NO 水平和合成能力明显降低,而过氧化物水平升高。给予其活性氧(ROS)清除剂四甲基哌啶 2 周后,活性氧水平下降的同时血管内皮舒张恢复正常,提示 PPAR- α 还可能通过减少 ROS 的生成,增加血管内皮细胞 NO 合成酶的活性,改善高血压导致的血管功能损害。

三、PPAR- α 与微血管病变

PPAR- α 广泛表达于血管内皮细胞。研究发现

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81470516)

作者单位:430060 武汉大学人民医院心内科

通讯作者:唐其柱,教授,博士生导师,电子信箱:qztang@whu.

edu.cn

糖尿病视网膜病变中 PPAR- α 表达降低,同时 PPAR- α 敲除的小鼠中视网膜细胞凋亡增加。其机制可能是 PPAR- α 抑制低氧诱导因子- α (HIF- α) 表达,从而降低 ROS 的产生^[7]。Moran 等^[8]发现给予缺血性视网膜病变的小鼠非诺贝特后,可减少细胞凋亡并降低氧化应激水平。非诺贝特干预及 PPAR- α 过表达后都可明显降低低氧诱导的细胞死亡及 ROS 的产生,同时也发现 HIF- α 表达下调。

研究发现,给予糖尿病大鼠 PPAR- α 激动剂可恢复其内皮依赖性的血管舒张功能,并减轻氧化应激反应^[9]。大量临床研究表明 PPAR- α 表达下调和糖尿病微血管病变密切相关,PPAR- α 激动剂已广泛用于治疗糖尿病微血管病并发症。FIELD 研究发现,非诺贝特单一治疗对糖尿病肾病、视网膜病变、周围神经病变均有效。ACCORD 研究提示非诺贝特虽不影响总体冠脉事件的发生,但可降低非致命性心肌梗死的发生率。

四、PPAR- α 和动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS)

脂质代谢异常是 AS 发生、发展的关键因素,而 PPAR- α 在多种脂质代谢中都具有重要作用。已知低密度脂蛋白 (LDL) 是心血管疾病的重要危险因素,研究显示非诺贝特可显著降低高脂血症患者 LDL,还可通过 PPAR- α 转录调控高密度脂蛋白 (HDL) 载脂蛋白 Apo I 和 Apo II,减少肝脏 LDL 的合成和释放来改善血脂^[10]。Wang 等^[11]发现苯扎贝特可增强内皮细胞内皮型一氧化氮合酶的磷酸化,增加内皮细胞 NO 的合成,提示苯扎贝特还具有抗动脉粥样硬化作用。炎症也是动脉粥样硬化的另一关键因素。

PPAR- α 主要通过抑制促炎因子的表达实现其抗炎作用。研究显示非诺贝特可降低小鼠体内急性炎症因子 IL-1、IL-6 及 TNF- α 的表达。在 PPAR- α 敲除的小鼠中,此作用消失^[12]。非诺贝特或 WY14643 (特异性 PPAR- α 激动剂) 可减少 ICAM-1、MCP-1 等多种炎症因子的表达,抑制巨噬细胞在血管内皮细胞的聚集和迁移、增强内皮细胞 NO 的释放、减少 T 细胞 IFN- γ 、IL-1 及 TNF- α 的分泌,从而减轻 AS 的发展。在血管平滑肌细胞中,PPAR- α 也可抑制 IL-1、IL-6 及 COX-2 等因子的表达^[13]。PPAR- α 通过参与巨噬细胞-泡沫细胞的形成、降低血脂、抗炎、抗增殖、抗氧化、改善内皮细胞舒张功能等多种方式发挥转录调节作用减轻动脉粥样硬化。

五、PPAR- α 与缺血性心肌病

缺血性心肌病中,心肌细胞氧供减少,线粒体 FA 氧化受限,ATP 产生相对减少,PPAR- α 表达量也降低。心肌 FA 代谢相关酶表达下降,心脏发生代谢重构。研究发现心肌组织 PPAR- α 过表达后会增加 FA 代谢基因的转录;而敲除后其表达增加,同时 PPAR- α 特异性氧化基因下调。由此可见 PPAR- α 可以调节心脏能量代谢底物由 FA 向葡萄糖的转变,进而参与缺血性心肌病的发生、发展^[14]。研究发现心脏缺血 30min 后 PPAR- α 的 mRNA 及蛋白表达水平明显降低,2h 后再灌注,PPAR- α 表达量进一步下降,同时心脏出现不可逆的损伤^[15]。而逆转缺血心肌 PPAR- α 的表达,可增强 FA 氧化,同时改善缺血心肌的收缩功能并减少梗死面积^[16]。Ravingerová 等^[17]发现用 PPAR- α 激动剂预先处理的大鼠,在心肌缺血再灌注中,心肌梗死面积减小,同时心律失常的发生率降低。Song 等^[18]通过细胞实验证实给予 PPAR- α 刺激后,细胞的低氧耐受力增强,ROS 含量降低。

在缺血再灌模型中,PPAR- α 敲除小鼠的 PPAR- α 和 FA 代谢酶的 mRNA 含量降低,血浆中游离 FA 的含量升高,心肌梗死面积增加,提示 FA 氧化减少可能会加重心肌缺血再灌注的损伤。然而另有研究显示在长期慢性缺血氧供减少的情况下,葡萄糖成为心肌能量代谢的重要底物,该方式是一种适应性的代偿机制,而 PPAR- α 过表达则可能影响缺血心肌功能的恢复;在慢性缺血再灌注过程中,PPAR- α 的激活可能会加重氧化应激反应,对心脏有害^[19]。

六、PPAR- α 与心力衰竭

前期研究发现能量供应不足及能量代谢底物转变共同参与心力衰竭的发生、发展。心力衰竭患者常伴有能量代谢障碍,为弥补线粒体氧化供能障碍,糖酵解增加,FA 的 β 氧化减少,ATP 产生相对不足,这种低效率的能量供给进一步加重心肌重构^[20,21]。而 PPAR- α 激活后可促进心肌 FA 氧化,加快心肌细胞 FA 的摄取、活化和氧化供能。研究发现,心力衰竭患者心肌细胞线粒体 PPAR- α 含量下调,进一步证实心肌代谢底物由 FA 向糖类的转变,可能与 PPAR- α 下调有关^[22]。给予 PPAR- α 激动剂后可增加 FA 氧化供能,提高 ATP 含量,减轻心力衰竭的进展^[23]。

另有研究表明在 PPAR- α 敲除的小鼠中,心脏 FA 氧化速率降低,在饥饿和糖尿病诱导下也未见明显提高,同时小鼠出现心力衰竭表现。在压力负荷诱

导的心肌肥厚中,PPAR- α 含量下降,同时甘油三酯和甘油二酯心脏蓄积增加,给予 PPAR- α 激动剂后心肌肥厚程度减轻,说明 PPAR- α 可通过抗炎、抗氧化等机制减轻心肌肥厚^[24]。在 PPAR- α 敲除的小鼠中,主动脉缩窄术后小鼠心肌肥厚程度明显加重。相关证据显示,在生理情况下,PPAR- α 可通过抑制 NF- κ B 及多种炎性细胞因子改善生理及病理情况下的氧化应激,在基础水平发挥保护作用^[25]。因此在缺失 PPAR- α 后将会导致体内氧化和抗氧化机制失衡,保护作用消失。

研究还发现,在生理性肥厚如长期剧烈运动的人群中,PPAR- α 表达上调,同时心脏 FA 氧化增加^[26]。也有研究发现,心脏特异性 PPAR- α 过表达后,心肌组织糖元沉积增加,心肌细胞凋亡增加,抗氧化调节机制紊乱,心脏收缩功能降低^[27]。在糖尿病心肌中也有相关研究显示心脏组织特异性 PPAR- α 过表达会导致心肌发生脂质过氧化,心脏 FA 转运加强,过多的脂质产生脂毒性加重恶化心肌重构,导致类似糖尿病心肌病变^[28]。多项研究提示,能量代谢稳态是维持正常心功能的重要因素,单一的 PPAR- α 降低和过表达,FA 氧化增加或减少均打破心脏的代谢稳态,产生不良影响。

七、PPAR- α 与脑血管疾病

心血管与脑血管疾病密切相关,PPAR- α 在脑血管疾病中也发挥了重要作用。PPAR- α 是脑内神经血管单元的主要成分,在星状胶质细胞、微血管内皮细胞和神经元中均有表达。Altintas 等研究发现 PPAR- α 敲除小鼠相对于野生型小鼠,脑缺血后的梗死体积变大,使用 PPAR- α 激动剂后脑缺血损伤减轻。这一作用可能是通过减轻脑缺血后的氧化应激、炎症等反应产生。保护性结果在缺血-再灌注模型中也得到证实。但 PPAR- α 在脑血管中的研究较少,具体的机制有待于进一步探究。

综上所述,PPAR- α 是体内重要的能量代谢调节因子,广泛参与体内多种生物活动,可通过抗炎、抗氧化、抗凋亡、增强内皮细胞舒张功能等多种方式参与高血压、冠心病、心力衰竭等多种心血管疾病的进展。然而多数受 PPAR- α 调节的基因蛋白的具体作用尚不十分清楚,所以临床实践中,其激动剂的有效性和安全性依然值得深入评估。因此进一步研究 PPAR- α 与心血管疾病的关系,探寻相关的分子作用的机制,尽早发现组织选择性及靶基因选择性的 PPAR- α 激动剂,对心血管疾病的防治具有深远的意义。

参考文献

- Lockyer P, Schisler JC, Patterson C, *et al.* Minireview: won't get fooled again: the nonmetabolic roles of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) in the heart[J]. *Mole Endocrinol*, 2009, 24(6): 1111-1119
- Hiukka A, Maranghi M, Matikainen N, *et al.* PPAR α : an emerging therapeutic target in diabetic microvascular damage[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2010, 6(8): 454-463
- Duan SZ, Usher MG, Mortensen RM. PPARs; the vasculature, inflammation and hypertension[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2009, 18(2): 128-133
- L Wilson, Rong Duan, EM Ahmed, *et al.* Peroxisome proliferator activated receptor- α agonist slows the progression of hypertension, attenuates plasma interleukin-6 levels and renal inflammatory markers in angiotensin II infused mice[J]. *PPAR Res*, 2012, 46: 645-669
- Ibarra-Lara L, Del Valle-Mondragón, Torres-Narváez JC, *et al.* Peroxisome proliferator-activated receptor- α stimulation by clofibrate favors an antioxidant and vasodilator environment in a stressed left ventricle[J]. *Pharmacol Rep*, 2016, 4: 692-702
- Silswal N, Parekar N, Andresen J, *et al.* Restoration of endothelial function in PPAR α (-/-) mice by tempol[J]. *PPAR Res*, 2015, 27: 728494
- Hu Y, Chen Y, Ding L, *et al.* Pathogenic role of diabetes vinceduced PPAR- α down-regulation in microvascular dysfunction[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013 110(38): 15401-15406
- Moran E, Ding L, Wang Z *et al.* Protective and antioxidant effects of PPAR α in the ischemic retina[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014, 55(7): 4568-4576
- Olukman M, Sezer ED, Ulker S, *et al.* Fenofibrate treatment enhances antioxidant status and attenuates endothelial dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *Exp Diabetes Res*, 2010, 22: 828531
- Takahashi N, Yao L, Kim M, *et al.* Dill seed extract improves abnormalities in lipid metabolism through peroxisome proliferator-activated receptor- α (PPAR- α) activation in diabetic obese mice[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2013, 57(7): 1295-1299
- Wang Y, Wang Y, Yang Q, *et al.* Effects of bezafibrate on the expression of endothelial nitric oxide synthase gene and its mechanisms in cultured bovine endothelial cells[J]. *Atherosclerosis*, 2006, 187(2): 265-273
- Ji Y, Wang Z, Li Z, *et al.* Modulation of LPS-mediated inflammation by fenofibrate via the TRIF-dependent TLR4 signaling pathway in vascular smooth muscle cells[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2010, 25(6): 631-640
- Lien SC, Wei SY, Chang SF, *et al.* Activation of PPAR- α induces cell cycle arrest and inhibits transforming growth factor- β induction of smooth muscle cell phenotype in 10T1/2 mesenchymal cells[J]. *Cell Signal*, 2013, 25(5): 1252-1263
- Finck BN. The PPAR regulatory system in cardiac physiology and disease[J]. *Cardiovasc Res*, 2007, 73(2): 269-277
- Ravingerová T, Adameová A, Kelly T, *et al.* Changes in PPAR gene expression and myocardial tolerance to ischaemia: Relevance to pleiotropic effects of statins[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2009, 87: 1028-1036

(下转第 11 页)

- is enhanced in PPAR α -/- mice in response to chronic pressure overload[J]. *Cardiovas Res*, 2008, 78(1):79-89
 - 23 侯晓阳. 过氧化物酶增殖物活化型受体 γ 在心肌细胞外基质重构中的分子调控机制的研究[D]. 济南:山东大学, 2006
 - 24 Mohamad HE. Management of cardiac fibrosis in diabetic rats; the role of peroxisome proliferator activated receptor gamma (PPAR - gamma) and calcium channel blockers (CCBs)[J]. *Diabetol Metab Syndrome*, 2011, 3(1):1-12
 - 25 Li J, Yen C, Li AW, *et al*. PTEN, a putative protein tyrosine phosphatase gene Mutated in human brain, breast, and prostate cancer [J]. *Science*, 1997, 25(5308):1943-1947
 - 26 Gao Y, Chu M, Hong J, *et al*. Hypoxia induces cardiac fibroblast proliferation and phenotypic switch: a role for caveolae and caveolin - 1/PTEN mediated pathway[J]. *J Thora Dis*, 2014, 6(10):1458-1468
 - 27 聂凌, 王江, 宋熔, 等. 血管紧张素 II 对心脏成纤维细胞 PTEN 基因表达及增殖的影响[J]. *心脏杂志*, 2007, 19(4):377-379
 - 28 Nie L, Zhao JH, Wang J, *et al*. Effect of phosphatase and tensin homologue on chromosome 10 on angiotensin II - mediated proliferation, collagen synthesis, and Akt/P27 signaling in neonatal rat cardiac fibroblasts[J]. *BioMed Res Int*, 2016, 2016(9):1-10
 - 29 Shibata R, Izumiya Y, Sato K, *et al*. Adiponectin protects against the development of systolic dysfunction following myocardial infarction [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2007, 42(6):1065-1074
 - 30 Qi GM, Jia LX, Li YL, *et al*. Adiponectin suppresses angiotensin II - induced inflammation and cardiac fibrosis through activation of macrophage autophagy[J]. *Endocrinology*, 2014, 155(6):2254-2265
- (收稿日期:2016-11-23)
(修回日期:2016-12-06)
-
- (上接第 6 页)
- 16 Lv J, Wang X, Liu SY, *et al*. Protective effect of Fenofibrate in renal ischemia reperfusion injury: involved in suppressing kinase 2 (JAK2)/transcription 3 (STAT3)/p53 signaling activation [J]. *Pathol Biol (Paris)*, 2015, 63(6):236-242
 - 17 Ravingerová T, Carnická S, Nemčková M, *et al*. PPAR - α activation as a preconditioning - like intervention in rats in vivo confers myocardial protection against acute ischaemia - reperfusion injury: involvement of PI₃K - Akt [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2012, 90(8):1135-1144
 - 18 Song JW, Kim HJ, Lee H, *et al*. Protective effect of peroxisome proliferator - activated receptor α activation against cardiac ischemia - reperfusion injury is related to upregulation of uncoupling protein - 3 [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 22: 3539649
 - 19 Gao T, Zhu ZY, Zhou X, *et al*. Chrysanthemum morifolium extract improves hypertension - induced cardiac hypertrophy in rats by reduction of blood pressure and inhibition of myocardial hypoxia inducible factor - 1 α expression[J]. *Pharm Biol*, 2016, 35:1-6
 - 20 Sinatra ST. Metabolic cardiology: the missing link in cardiovascular disease[J]. *Altern Ther Health Med*, 2009, 15: 48-50
 - 21 Nagoshi T, Yoshimura M, Rosano GMC, *et al*. Optimization of cardiac metabolism in heart failure [J]. *Curr Pharm Des*, 2011, 17: 3846-3853
 - 22 Asrih M, Lerch R, Papageorgiou I, *et al*. Differential regulation of stimulated glucose transport by free fatty acids and PPAR α or - δ agonists incardiac myocytes[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2012, 302(7):872-884
 - 23 Elezaby A, Sverdllov AL, Tu VH, *et al*. Mitochondrial remodeling in mice with cardiomyocyte - specific lipid overload[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2015, 79:275-283
 - 24 Lam VH, Zhang L, Huqi A, *et al*. Activating PPAR α prevents post - ischemic contractile dysfunction in hypertrophied neonatal hearts[J]. *Circ Res*, 2015, 19, 117(1):41-51
 - 25 Zhang Y, Cui Y, Wang XL, *et al*. PPAR α / γ agonists and antagonists differently affect hepatic lipid metabolism, oxidative stress and inflammatory cytokine production in steatohepatic rats [J]. *Cytokine*, 2015, 75(1):127-135
 - 26 Dobrzyn P, Pyrkowska A, Duda MK, *et al*. Expression of lipogenic genes is upregulated in the heart with exercise training - induced but not pressure overload - induced left ventricular hypertrophy[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2013, 304(12):1348-1358
 - 27 Duerr GD, Heinemann JC, Arnoldi V, *et al*. Cardiomyocyte specific peroxisome proliferator - activated receptor - α overexpression leads to irreversible damage in ischemic murine heart[J]. *Life Sci*, 2014, 102(2):88-97
 - 28 Lee TI, Kao YH, Tsai WC, *et al*. HDAC inhibition modulates cardiac PPARs and fatty acid metabolism in diabetic cardiomyopathy[J]. *PPAR Res*, 2016, 65:5938740
- (收稿日期:2016-11-18)
(修回日期:2016-12-08)