

# PPARs 在易损动脉粥样硬化斑块中的作用

高 雯 李红莉

**【摘要】** 易损斑块是动脉粥样硬化发展中的一个阶段,它是引起不稳定型心绞痛、心肌梗死的主要原因。因此,稳定易损斑块可以预防一些临床心脏病急症。研究显示,很多方面与易损斑块的发生、发展密切相关,如:炎症反应可以影响斑块的稳定性,基质金属蛋白酶(MMPs)可以参与细胞外基质的重构,脂质代谢异常可以诱发炎症反应,内皮细胞可以调节血小板的聚集、血管的舒张性,平滑肌细胞的迁移与分化直接影响斑块纤维帽的形成等。而过氧化物酶体增殖物激活受体(PPARs)参与上述病理发展过程。因此,PPARs 有望成为动脉粥样硬化的治疗新靶点。

**【关键词】** 过氧化物酶体增殖物激活受体;动脉粥样硬化;易损斑块

DOI:10.3969/j.issn.1673-6583.2011.04.003

过氧化物酶体增殖物激活受体(PPARs)属于核受体,包括 PPAR- $\alpha$ 、PPAR- $\beta$  和 PPAR- $\gamma$  3 种亚型。PPARs 作为转录调节激活物,参与机体的炎症反应、脂质代谢、基质的重构和平滑肌迁移与分化。易损斑块是指易于破裂或导致血栓形成的动脉粥样硬化斑块,其与心肌梗死等心脏病急症密切相关。易损斑块病理表现为薄的纤维帽,较大的脂核,较多的炎症细胞浸润,新生血管增加等。研究显示,易损斑块中的多种炎症因子和蛋白酶的表达异常,其中 PPARs 与易损斑块的发生、发展有关。

## 1 PPARs 与炎症反应

动脉粥样硬化的发生和发展是一个慢性炎症反应过程。在不稳定型心绞痛患者的血清中,C 反应蛋白(CRP)水平比稳定型心绞痛的水平高<sup>[1]</sup>。近来研究表明,炎症反应的活性越高,易损斑块的稳定性越差。PPARs 通过参与炎症反应,进而在易损斑块的发生、发展中起作用。在易损斑块中,PPARs 可以在单核/巨噬细胞、T 细胞、平滑肌细胞中表达,并通过负向调节核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)、信号传导子和转录激活子(STAT)及 Toll 样受体 4(TLR4)等通路,影响 CRP、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6(IL-6)等炎症因子的表达和炎症细胞的分化迁移。此外,PPARs 也可以减少由内皮细胞产生的单核趋化蛋白-1(MCP-1)、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、P-选择素等炎症因子和黏附分子

的表达,达到抗炎的效果。

关于 PPARs 对炎症反应的调节过程的研究,NF- $\kappa$ B 途径被大家逐渐重视。Liang 等<sup>[1]</sup>研究表明,用 CRP 处理的人脐静脉内皮细胞后,NF- $\kappa$ B 活性和 CD32 受体都增加,并推测 PPARs 可能通过抑制 NF- $\kappa$ B 活性和 CD32 受体减轻炎症反应。在进一步对 H9c2 细胞培养中发现,PPAR- $\alpha$  激动剂可以减轻 CRP 诱导的 NF- $\kappa$ B 活性和 IL-6 的表达,但是 CD32 受体的数量变化没有统计学意义<sup>[2]</sup>。由此推测 PPAR- $\alpha$  可能通过 NF- $\kappa$ B 途径参与对炎症反应的调节,而 PPAR- $\beta$  和 PPAR- $\gamma$  可能与 CD32 受体有关。PPARs 不仅可以影响炎症因子的表达,对炎症因子引起的磷脂酶表达也有抑制作用。Liang 等<sup>[1]</sup>在小鼠平滑肌细胞中的研究显示,PPAR- $\beta$  激动剂不仅可以抑制有 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  等诱导的 II A 分泌型磷脂酶 A2(II A-sPLA2),还可以通过诱导 B 细胞淋巴瘤蛋白-6(BCL-6)与 II A-sPLA2 的启动子结合,抑制 II A-sPLA2 的活性,减少前列腺素的产生,达到抗炎的效果<sup>[3]</sup>。该研究还发现,PPARs 也可能直接与 II A-sPLA2 的启动子结合,抑制基因的转录。同时,PPARs 可减少基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、脂多糖(LPS)及血管紧张素 II 等诱导的炎症细胞的迁移<sup>[4-6]</sup>。

PPARs 通过多种途径或机制在易损斑块的发生、发展中发挥作用,作用机制的不一致可能与动物的种属和细胞类别有关。

## 2 PPARs 与 MMPs 表达异常

MMPs 的活性对基质的降解和重建都有很大影响。很多证据显示,MMPs 在易损斑块的形成和

基金项目:国家自然科学基金(30791265)

作者单位:200080 上海交通大学附属第一人民医院心内科

通信作者:李红莉,Email:liivy@yahoo.cn

破裂过程中,有正、负面的作用,最后的效果取决于 MMPs 表达的范围、活性水平和斑块处于哪个阶段。研究表明 PPARs 在单核/巨噬细胞和软骨细胞中,可以抑制 MMPs 的表达,如 MMP-1、MMP-2、MMP-9 和 MMP-12。在关于软骨细胞的进一步研究中发现,PPARs 通过调节基质金属蛋白酶抑制因子-1 (TIMP-1)/MMPs 的表达,使 MMP-1、MMP-2、MMP-9 等表达下降,而 MMP-13 上调,并且抑制转化生长因子- $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ ) 诱导胶原蛋白的合成,逆转细胞外基质的变化<sup>[7]</sup>。而关于血管平滑肌细胞的实验结果只发现 TIMP-3 等增加, MMP-2 和 MMP-9 的变化不明显。这可能与不同细胞 PPARs 亚型的表达不同有关。

PPARs 对 MMPs 家族中不同酶作用效果不一样,可以上、下调,并且 MMPs 和易损斑块之间的关系也具有复杂性,因此 PPARs 是否能达到稳定斑块的效果与很多方面相关。根据易损斑块的稳定性程度不同,PPARs 亚型的表达特点,应结合 PPARs 特异性激动剂再做具体研究。

### 3 PPARs 与脂质代谢异常

在尸检组织学研究发现,大多数的急性冠脉事件与易损斑块有关,这些斑块都具有一些共同如巨大的脂质核<sup>[8]</sup>。脂质代谢异常与动脉粥样硬化的发生、发展有密切关系。过多的脂质堆积可以通过 Toll 样受体介导的途径,诱发炎症反应、斑块的生长和破裂以及血管新生和凋亡<sup>[9]</sup>。PPARs 可促进脂质的代谢、胆固醇的逆向转运和诱导脂肪细胞的分化,减少脂质的堆积,利于稳定易损斑块。PPARs 对脂质代谢的调节,与 3 种亚型的组织分布和功能差异有很大关系。PPAR- $\alpha$  主要在肝脏中表达,可以促进脂肪酸的  $\beta$  氧化,PPAR- $\beta$  广泛表达于多种组织和器官,PPAR- $\gamma$  在脂肪组织中高度表达,调节脂肪细胞的分化,增加靶组织的胰岛素敏感性。

巨噬细胞中,PPARs 主要参与胆固醇的分泌。PPARs 通过过氧化物酶体增殖子反应元件 (PPARE) 与脂蛋白脂肪酶 (LPL) 启动子的结合,促进转录,提高 LPL 的表达,促进脂质的分泌<sup>[10]</sup>。近年来研究表明,极低密度脂蛋白 (VLDL) 的分解产物包括未结合脂肪酸和结合的脂肪酸,其中未结合脂肪酸是 PPARs 的内源性配体<sup>[11]</sup>。而在骨骼肌细胞中,PPARs 和脂质的能量代谢有很大关系。PPARs 激动剂上调基因的表达不仅影响胆固醇流出和脂质的利用,而且包括  $\beta$ -氧化和能量解偶<sup>[12]</sup>。

这个实验发现,PPAR 依赖反应物对肉毒碱棕榈酰转移酶-1 启动子是直接由 PPAR- $\beta$  调节。PPARs 关于脂质的转运调节,主要在肝细胞中发挥作用。在利用人肝癌细胞 G2 系建立的模型中发现,PPAR- $\gamma$  在转录水平,通过调节人的清道夫受体 B 类 I 型,促进胆固醇代谢活化<sup>[13]</sup>。同时, Hamm 等<sup>[14]</sup> 报道,在 3T3 成纤维细胞内,PPARs 使 CCAAT /增强子结合蛋白 a(C/EBPa) 表达增加,诱导成纤维细胞向脂肪细胞转化。

PPARs 通过影响脂质的合成和分解、 $\beta$ -氧化、胆固醇的转运等,可改善胰岛素抵抗、促进脂质代谢、降低 VLDL 和脂肪酸的水平,这些都有利于稳定易损斑块。

### 4 PPARs 与内皮功能

血管内皮细胞在抗凝、促凝、血管运动、脂质代谢和炎症细胞的黏附迁移等方面发挥重要作用。内皮细胞受损可以导致血小板的过度激活,分泌的血管运动调节因子失衡,如前列环素 2 (PGI<sub>2</sub>)、内皮素,炎症细胞黏附增加,抗氧化能力下降等,容易形成易损斑块。PPARs 可阻止血小板的聚集,提高内皮细胞的抗氧化能力,抑制内皮细胞增殖,影响内皮素的产生,增加血管的舒张性。

PPAR- $\gamma$  可以通过 TNF- $\alpha$  途径抑制纤溶酶原激活物抑制剂-1 (PAI-1) 在内皮细胞的表达,使纤溶酶原增加,减小斑块的面积,利于稳定易损斑块<sup>[15]</sup>。较早的研究发现,用高脂食物喂养的小鼠肝脏中,用 PPARs 激动剂苯贝扎特处理的小鼠 PPAR- $\alpha$  mRNA 水平和超氧化物歧化酶 (SOD) 基因的表达有密切关系<sup>[16]</sup>。在链脲菌素诱导的糖尿病小鼠试验中发现,用苯贝扎特的小鼠体内烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (NAPDH) 的水平明显低于对照组<sup>[17]</sup>。这些实验说明 PPARs 可以增加内皮细胞的抗氧化能力。PPARs 可以降低内皮素-1 含量,推测 PPARs 可能是通过下调内皮素基因的表达,使血液中内皮素含量下降,导致 NAPDH 减少。对内皮素的调节,近来有学者提出,PPARs 是通过内皮细胞的一氧化氮 (NO) 和磷脂肌醇信号途径来抑制内皮素的产生。而利用脑微血管内皮细胞的实验中证明了,PPARs 可以激活磷脂肌醇信号途径来提高 NO 水平<sup>[18]</sup>。PPARs 也可以通过磷脂肌醇信号途径抑制内皮细胞的增殖<sup>[19]</sup>。可见磷脂肌醇信号途径在 PPARs 发挥增强内皮细胞抗氧化能力方面起到重要作用。

## 5 PPARs 与平滑肌细胞的迁移和增殖

血管平滑肌细胞增殖和迁移对纤维帽形成或破坏起重要的作用。在动脉粥样硬化斑块形成的过程中,平滑肌细胞可以由中膜迁移到内膜,若脂质大量堆积就会转型变为泡沫细胞,使斑块趋于不稳定状态,易发生破裂。PPARs 既可以直接在转录水平抑制平滑肌细胞的增殖,也可以间接通过调节炎症反应、脂质代谢等,减轻平滑肌细胞的迁移分化。

PPAR- $\alpha$  通过 P16 通路,控制细胞周期在 DNA 合成前期/DNA 合成期(G1/S)转换,减少平滑肌细胞增殖<sup>[20]</sup>。在 PPAR- $\gamma$  基因敲除的小鼠试验中,则发现平滑肌细胞分化增多<sup>[19]</sup>。高胆固醇血症兔的模型中也证实了 PPAR- $\alpha$  和  $\gamma$  激活剂可以降低平滑肌细胞的聚集<sup>[21]</sup>。而 PPAR- $\beta$  则通过 TGF- $\beta_1$ /Smad3 通路抑制弹性蛋白酶诱导的主动脉平滑肌细胞的死亡<sup>[22]</sup>。此外,PPARs 抑制低密度脂蛋白诱导的平滑肌细胞的生长。丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)途径被认为在平滑肌增殖与迁移过程中发挥重要作用。近年来有研究表明,PPAR- $\alpha$  和 PPAR- $\gamma$  都可以阻滞半胱氨酸诱导的 p38 MAPK 磷酸化,影响平滑肌细胞的增殖分化,稳定易损斑块。但是没有关于 PPAR- $\beta$  通过 MAPK 途径参与平滑肌细胞迁移增殖的报道。

## 6 结论

脂质代谢异常是动脉粥样硬化过程的扳机,进而引起炎症反应,参与炎症反应的活化细胞和炎症因子又影响基质金属酶的活性、平滑肌细胞的迁移分化、纤维帽的生成。MMPs 也影响平滑肌细胞的迁移分化和新生血管的形成。易损动脉粥样硬化斑块的形成和破裂机制是一个十分复杂的过程,因此稳定易损斑块需要从多方面着手。PPARs 参加中间的很多过程,现在对其激动剂的研究已经成为了热点。

以前流行病学证据显示,PPAR 激动剂可以稳定易损斑块。近来 Nissen 等<sup>[23]</sup>发现双激活受体激动剂莫格他唑,对于 2 型糖尿病患者有害,它增加了患者中风、心肌梗死等终点事件的发生概率。在载脂蛋白 E 基因敲除小鼠中,用双激活受体激动剂组的血管细胞黏附分子(VCAM-1)、P-选择素、MCP-1、CD 36 和总斑块面积,比单用 PPAR- $\gamma$  激动剂或 PPAR- $\alpha$  激动剂组都要升高、增加<sup>[24]</sup>。关于双激活受体激动剂的临床作用效果,尚需更多的研究验证。PPAR 的亚型之间是存在协同还是拮抗作

用,没有相关的报道。不同的激动剂可能对于调节炎症反应、脂质代谢等方面的作用有差异,具体的临床用药最佳选择还需要进一步研究。

## 参 考 文 献

- [1] Liang YJ, Liu YC, Chen CY, et al. Comparison of PPAR $\delta$  and PPAR $\gamma$  in inhibiting the pro-inflammatory effects of C-reactive protein in endothelial cells[J]. Int J Cardiol, 2010, 143(3):361-367.
- [2] Liang YJ, Chen CY, Juang SJ, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor delta agonists attenuated the C-reactive protein-induced pro-inflammation in cardiomyocytes and H9c2 cardiomyoblasts[J]. Eur J Pharmacol, 2010, 643(1):84-92.
- [3] Ravaux L, Denoyelle C, Monne C, et al. Inhibition of interleukin-1 $\beta$ -induced group II A secretory phospholipase A2 expression by peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) in rat vascular smooth muscle cells; cooperation between PPAR $\beta$  and the proto-oncogene BCL-6[J]. Mol Cell Biol, 2007, 27(23):8374-8387.
- [4] 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.
- [5] Ji YY, Liu JT, Liu N, et al. PPAR $\alpha$  activator fenofibrate modulates angiotensin II induced inflammatory responses in vascular smooth muscle cells via the TLR4-dependent signaling pathway [J]. Biochem Pharmacol, 2009, 78(9):1186-1197.
- [6] Kleemann R, Zadelaar S, Kooistra T. Cytokines and atherosclerosis: a comprehensive review of studies in mice [J]. Cardiovasc Res, 2008, 79(3):360-376.
- [7] Poleni PE, Etienne S, Velot E, et al. Activation of PPARs  $\alpha$ ,  $\beta/\delta$ , and  $\gamma$  Impairs TGF- $\beta_1$ -Induced Collagens' Production and Modulates the TIMP-1/MMPs Balance in Three-Dimensional Cultured Chondrocytes[J]. PPAR Res, 2010, 2010:635912. [Epub 2010 Oct 4].
- [8] Alsiekh-Ali AA, Kitsios GD, Balk EM, et al. The vulnerable atherosclerotic plaque: scope of the literature[J]. Ann Intern Med, 2010, 153(6):387-395.
- [9] Miller YI, Choi SH, Fang L, et al. Toll-like receptor-4 and lipoprotein accumulation in macrophages [J]. Trends Cardiovasc Med, 2009, 19(7):227-232.
- [10] Li L, Beauchamp MC, Renier G. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha and gamma agonists upregulate human macrophage lipoprotein lipase expression [J]. Atherosclerosis, 2002, 165(1):101-110.
- [11] Ruby MA, Goldenson B, Orasanu G, et al. VLDL hydrolysis by LPL activates PPAR-alpha through generation of unbound fatty acids[J]. J Lipid Res, 2010, 51(8):2275-2281.
- [12] Dressel U, Allen TL, Pippal JB, et al. The peroxisome proliferator-activated receptor beta/delta agonist, GW501516,

- regulates the expression of genes involved in lipid catabolism and energy uncoupling in skeletal muscle cells [J]. *Mol Endocrinol*, 2003, 17(12):2477-2493.
- [13] Ahmed RA, Murao K, Imachi H, et al. Human scavenger receptor class B type 1 is regulated by activators of peroxisome proliferators-activated receptor-gamma in hepatocytes[J]. *Endocrine*, 2009, 35(2):233-242.
- [14] Hamm JK, Park BH, Farmer SR. A role for C/EBPbeta in regulating peroxisome proliferator-activated receptor gamma activity during adipogenesis in 3T3-L1 preadipocytes[J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(21):18464-18471.
- [15] Kato K, Satoh H, Endo Y, et al. Thiazolidinediones down-regulate plasminogen activator inhibitor type 1 expression in human vascular endothelial cells; A possible role for PPARgamma in endothelial function[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1999, 258(2):431-435.
- [16] Inoue I, Noji S, Awata T, et al. Bezafibrate has an antioxidant effect; peroxisome proliferator-activated receptor alpha is associated with Cu2+, Zn2+-superoxide dismutase in the liver[J]. *Life Sci*, 1998, 63(2):135-144.
- [17] Kanie N, Matsumoto T, Kobayashi T, et al. Relationship between peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR alpha and PPAR gamma) and endothelium-dependent relaxation in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *Br J Pharmacol*, 2003, 140(1):23-32.
- [18] Yakubu MA, Nsaif RH, Oyekan AO. Regulation of cerebrovascular endothelial peroxisome proliferator activator receptor alpha expression and nitric oxide production by clofibrate[J]. *Bratisl Lek Listy*, 2010, 111(5):258-264.
- [19] Gizard F, Amant C, Barbier O, et al. PPAR alpha inhibits vascular smooth muscle cell proliferation underlying intimal hyperplasia by inducing the tumor suppressor p16INK4a[J]. *J Clin Invest*, 2005, 115(11):3228-3238.
- [20] Kim DJ, Murray IA, Burns AM, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-beta/delta inhibits epidermal cell proliferation by down-regulation of kinase activity[J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(10):9519-9527.
- [21] Meredith D, Panchatcharam M, Miriyala S, et al. Dominant-negative loss of PPARgamma function enhances smooth muscle cell proliferation, migration, and vascular remodeling [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2009, 29(4):465-471.
- [22] Kim HJ, Kim MY, Jin H, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor {delta} regulates extracellular matrix and apoptosis of vascular smooth muscle cells through the activation of transforming growth factor-{beta}1/Smad3[J]. *Circ Res*, 2009, 105(1):16-24.
- [23] Nissen SE, Wolski K, Topol EJ. Effect of muraglitazar on death and major adverse cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *JAMA*, 2005, 294 (20): 2581-2586.
- [24] Calkin AC, Allen TJ, Lassila M, et al. Increased atherosclerosis following treatment with a dual PPAR agonist in the ApoE knockout mouse[J]. *Atherosclerosis*, 2007, 195(1):17-22.
- (收稿:2011-03-22 修回:2011-06-15)  
(本文编辑:朱 映)

~~~~~

(上接第 198 页)

- [12] Koo BK, Waseda K, Kang HJ, et al. Anatomic and functional evaluation of bifurcation lesions undergoing percutaneous coronary intervention[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2010, 3(2): 113-119.
- [13] Holmes DG, Kern MJ. Use of fractional flow reserve in the treatment of a calcific bifurcation left anterior descending coronary stenosis with rotational atherectomy[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2001, 53(1):64-67.
- [14] Lee BK, Choi HH, Hong KS, et al. Efficacy of fractional flow reserve measurements at side branch vessels treated with the crush stenting technique in true coronary bifurcation lesions[J]. *Clin Cardiol*, 2010, 33(8):490-494.
- [15] Ye F, Zhang JJ, Tian NL, et al. The acute changes of fractional flow reserve in DK (double kissing), crush, and 1-stent technique for true bifurcation lesions[J]. *J Interv Cardiol*, 2010, 23(4):341-345.
- [16] Nguyen T, Chen SL, Xu B, et al. Editorial: at the bifurcation of the last frontiers[J]. *J Interv Cardiol*, 2010, 23 (4): 293-294.
- [17] Papadopoulou SL, Girasis C. Invasive functional testing[J]. *Euro Intervention*, 2010, 6(Suppl G):G79-G86.
- [18] Suzuki N, Angiolillo DJ, Kawaguchi R, et al. Percutaneous coronary intervention of bifurcation coronary disease [J]. *Minerva Cardioangiol*, 2007, 55(1):57-71.
- [19] Meuwissen M, Chamuleau SA, Siebes M, et al. The prognostic value of combined intracoronary pressure and blood flow velocity measurements after deferral of percutaneous coronary intervention[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2008, 71(3):291-297.
- [20] Bishop AH, Samady H. Fractional flow reserve: critical review of an important physiologic adjunct to angiography[J]. *Am Heart J*, 2004, 147(5):792-802.
- [21] Fearon WF, Tonino PA, De Bruyne B, et al. Rationale and design of the Fractional Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation (FAME) study[J]. *Am Heart J*, 2007, 154(4):632-636.
- [22] Mangiacapra F, Di Serafino L, Barbato E. The role of fractional flow reserve to guide stent implantation [J]. *Minerva Cardioangiol*, 2011, 59(1):39-48.
- (收稿:2011-01-25 修回:2011-05-17)  
(本文编辑:金谷英)