

# PPAR $\alpha$ 激动剂研究进展

赵婷婷 王庸晋

**【摘要】** 过氧化物酶体增殖物激活受体  $\alpha$ (PPAR $\alpha$ ) 是一类由配体激活的核内受体超家族转录因子,具有促进脂肪细胞分化、参与脂质能量代谢、抑制炎症反应等作用。PPAR $\alpha$  激动剂可用于治疗代谢综合征等患者的血脂异常,但传统的 PPAR $\alpha$  激动剂存在剂量依赖的药物不良反应,且缺乏组织特异性,临床应用受到限制。新一代高选择性 PPAR $\alpha$  激动剂正在研发中。

**【关键词】** 过氧化物酶体增殖物激活受体  $\alpha$ ; 血脂异常; 动脉粥样硬化; 高选择性过氧化物酶体增殖物激活受体  $\alpha$  激动剂

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2014.06.011

导致动脉粥样硬化形成的血脂异常包括高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)降低,三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)升高<sup>[1]</sup>。生活方式、慢性炎症及其他与肥胖有关的因素(如胰岛素抵抗、高血糖等)也是动脉粥样硬化形成的危险因素<sup>[2-5]</sup>。对于合并代谢综合征及 2 型糖尿病的心血管病患者,理想的治疗策略应当包括有效的血脂管理,以及对代谢性疾病相关危险因素的有效干预。

过氧化物酶体增殖物激活受体  $\alpha$ (peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$ , PPAR $\alpha$ )除具有调节脂质代谢的功能外,还参与糖代谢、动脉粥样硬化形成相关性炎症反应<sup>[6-7]</sup>。然而,传统的 PPAR $\alpha$  激动剂因其不良反应和缺乏组织特异性,临床应用受到限制,新型 PPAR $\alpha$  激动剂的研发成为该领域的研究热点。

## 1 PPAR $\alpha$ 激动剂概述

PPAR $\alpha$  主要在代谢活跃的组织中表达,这些组织包括心脏、肝脏、肾脏、肌肉、棕色脂肪组织和巨噬细胞。内源性配体或人工合成的 PPAR $\alpha$  激动剂与脂质结合域结合,可激活异源二聚体与维甲酸 X 受体配体,从而激活 PPAR $\alpha$ <sup>[8]</sup>,该过程中 PPAR 靶基因上游特定核苷酸序列(PPAR 受体反应元件)构

象发生改变,激活靶基因转录。PPAR $\alpha$  通过与被激活的转录因子(激活蛋白-1 等)结合阻断其与靶基因启动子区域发生作用,抑制其转录;由于这些转录因子可诱导参与炎症反应的蛋白质合成,故炎症反应受到竞争性抑制。高雯等<sup>[9]</sup>通过高脂及球囊损伤构建兔动脉粥样硬化模型并观察 PPAR $\alpha$  的表达特点,发现在动脉粥样硬化形成过程中 PPAR $\alpha$  表达增加,相关的炎症因子也增加。

在脂质代谢中,PPAR $\alpha$  激动剂是一个关键性的转录调节因子,可通过调控 HDL-C 相关蛋白质如载脂蛋白 A-I、II、V,脂蛋白酯酶和 B 族 I 型清道夫受体的关键基因表达水平,影响 HDL-C 代谢<sup>[10]</sup>。

## 2 传统 PPAR $\alpha$ 激动剂

ACCORD 研究<sup>[11]</sup> 纳入 5 518 例血浆 HDL-C 30.3~45.9 mg/dl 的 2 型糖尿病患者,随机分成联合治疗组(辛伐他汀+非诺贝特)和单药治疗组(辛伐他汀+安慰剂),平均随访时间 4.7 年,以首次发生非致死性心肌梗死、卒中及心源性死亡为主要终点,结果表明非诺贝特可以减少血脂显著异常(血浆 TG>200 mg/dl; HDL-C<40 mg/dl)患者的不良心血管事件。FIELD 研究<sup>[12]</sup> 纳入 9 795 例长期接受非诺贝特治疗的 2 型糖尿病患者,结果表明诺贝特可增加斑块稳定性,降低动脉血栓形成风险,延缓介入术后内膜增生,减少肝脂肪堆积所致的非酒精性脂肪性肝炎或非酒精性脂肪肝。PPAR $\alpha$  激动剂对于降低 2 型糖尿病、肥胖、代谢综合征患者的

基金项目:山西省科学技术发展计划(20130321029-01);山西省高校“131”领军人才项目

作者单位:030001 山西医科大学附属第一临床医院心内科(赵婷婷);046000 山西,长治医学院心血管研究所(王庸晋)

通信作者:王庸晋,Email: yongjinwang2008@sohu.com

心血管风险,具有重要临床应用价值。新一代贝特类药物 ABT-335 的 III 期试验显示,在混合型高脂血症患者中,ABT-335 联合他汀类控制血脂水平效果优于单用他汀类<sup>[13]</sup>;联合用药能否降低心血管事件发生风险,尚待研究。

贝特类药物有诸多不良反应,其肌肉毒性可引起横纹肌溶解综合征,尤其在合并肾病综合征或其他肾损害所致的低白蛋白血症及甲状腺功能亢进者风险更高。部分患者还可出现肝功能异常(一过性转氨酶升高)、消化道症状(如腹痛、腹泻、便秘)<sup>[14]</sup>,极少数出现急性肾功能不全。

### 3 新一代 PPAR $\alpha$ 调节剂

#### 3.1 双重 PPAR 激动剂

PPAR $\alpha$ 、 $\gamma$  激动剂分别调节脂质代谢和糖代谢,双重激动剂 PPAR $\alpha$ / $\gamma$  激动剂和 PPAR $\alpha$ / $\delta$  激动剂可用于治疗心血管疾病合并代谢功能异常者,并可抵消不良反应<sup>[15]</sup>,如 PPAR $\gamma$  激动剂促进脂肪生成,但可被具有脂肪分解作用的 PPAR $\alpha$  抵消。

诸多双重 PPAR 激动剂均由于安全问题而未能通过 III 期试验,如莫格他唑、替格列扎、罗格里扎、TAK559 和 KRP292 都因为可能引起心血管风险升高、肾损伤、体质量增加和水肿等而终止了临床试验。阿格列扎是罗氏公司研发的新型噻唑烷二酮类降糖药,由于其兼具 PPAR $\gamma$  激动剂的特性,能更好地调节糖代谢并减少不良反应<sup>[6]</sup>。阿格列扎除具有 PPAR $\gamma$  激动剂特性外,还有较非诺贝特更强的 PPAR $\alpha$  激动剂潜能<sup>[16]</sup>。

PPAR $\alpha$ / $\delta$  双重激动剂 GFT505 有显著的 PPAR $\alpha$  活性<sup>[17]</sup>。对血脂异常合并腹型肥胖或糖代谢异常患者的 II 期试验结果显示,经 GFT505 80 mg/d 治疗 28 周可有效降低谷丙转氨酶或  $\gamma$ -谷氨酰转肽酶。由肥胖引起的脂肪肝发病率逐年升高,临床尚缺乏特效药物<sup>[18]</sup>,GFT505 的研发具有重要意义。

#### 3.2 高选择性 PPAR $\alpha$ 激动剂

K-877 是高选择性 PPAR $\alpha$  激动剂,已在欧美和日本的动脉粥样硬化患者中进行临床试验。

对肥胖动物的前期试验表明,K-877 (0.3 ~ 3.0 mg/kg) 比非诺贝特 (300 mg/kg) 有更高的降 TG 效率,并能降低碱性成纤维细胞生长因子 (FGF)-21 水平<sup>[19]</sup>。FGF-21 具有降脂、特异性调节人脂肪细胞对葡萄糖摄取以及改善胰岛素抵抗等

作用<sup>[20]</sup>。Jin 等<sup>[21]</sup>发现,肥胖人群血 FGF-21 水平明显升高,且与胰岛素、TG 水平呈正相关,而与 HDL-C 水平呈负相关,推测 FGF-21 与代谢综合征有独立相关性。K-877 (0.01 ~ 0.1 mg/kg) 能显著抑制 LDL-C 受体敲除、高脂饮食小鼠的动脉粥样硬化斑块形成,并下调 TNF- $\alpha$  和 MCP-1 基因表达;非诺贝特 (100 mg/kg) 亦有类似效应,但效果不显著。需进一步研究阐明 K-877 的作用机制、影响因素、安全性及临床疗效。新一代高选择性 PPAR $\alpha$  激动剂为代谢综合征和 2 型糖尿病患者带来新的治疗希望。

### 参 考 文 献

- [1] Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel: Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management [J]. *Eur Heart*, 2011, 32 (11): 1345-1361.
- [2] Millán Núñez-Cortés J, Montoya JP, Salas XP, et al. The REALIST (REsidual risk, LIpids and Standard Therapies) study: an analysis of residual risk attributable to lipid profile in acute coronary syndrome [J]. *Endocrinol Nutr*, 2011, 58 (1):38-47.
- [3] Carey VJ, Bishop L, Laranjo N, et al. Contribution of high plasma triglycerides and low high-density lipoprotein cholesterol to residual risk of coronary heart disease after establishment of low-density lipoprotein cholesterol control [J]. *Am J Cardiol*, 2010, 106(6):757-763.
- [4] Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice 2012: The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) [J]. *Int J Behav Med*, 2012, 19(4):403-488.
- [5] Home P, Haddad J, Latif ZA, et al. Comparison of National Regional Diabetes Guidelines for the Management of Blood Glucose Control in non-Western Countries [J]. *Diabetes Ther*, 2013, 4(1):91-102.
- [6] Hashizume S, Akaike M, Azuma H, et al. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$  in megakaryocytes reduces platelet-derived growth factor-BB in platelets [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2011, 18(2):138-147.
- [7] Mueller M, Hobiger S, Jungbauer A. Red clover extract: a source for substances that activate peroxisome proliferator-activated receptor [alpha] and ameliorate the cytokine secretion profile of lipopolysaccharide-stimulated

macrophages[J]. *Menopause*, 2010, 17(2):379-387.

[ 8 ] Dietz M, Mohr P, Kuhn B, et al. Comparative molecular profiling of the PPARalpha/gammaactivator aleglitazar: PPAR selectivity, activity and interaction with cofactors[J]. *Chem Med Chem*, 2012, 7(6):1101-1111.

[ 9 ] 高雯,李红莉. PPAR $\alpha$  在动脉粥样硬化斑块中作用及机制的研究[J]. *国际心血管病杂志*, 2013, 40(3):178-181.

[10] Toth PP. Novel therapies for increasing serum levels of HDL [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2009, 38(1):151-170.

[11] Saely CH, Rein P, Drexel H. Combination lipid therapy in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(7):692; author reply 694-695.

[12] Davis TM, Ting R, Best JD, et al. Effects of fenofibrate on renal function in patients with type 2 diabetes mellitus: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) Study[J]. *Diabetologia*, 2011, 54(2):280-290.

[13] Mohiuddin SM, Pepine CJ, Kelly MT, et al. Efficacy and safety of ABT-335 (fenofibric acid) in combination with simvastatin in patients with mixed dyslipidemia: a phase 3, randomized, controlled study [J]. *Am Heart J*, 2009, 157(1):195-203.

[14] Krysiak R, Gdula-Dymek A, Bachowski R, et al. Pleiotropic effects of atorvastatin and fenofibrate in metabolic syndrome and different types of pre-diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(10):2266-2270.

[15] Younk LM, Uhl L, Davis SN. Pharmacokinetics, efficacy and safety of aleglitazar for the treatment of type 2 diabetes with high cardiovascular risk[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2011, 7(6):753-763.

[16] Rosenson RS, Wright RS, Farkouh M, et al. Modulating peroxisome proliferator-activated receptors for therapeutic benefit? Biology, clinical experience, and future prospects [J]. *Am Heart J*, 2012, 164(5):672-680.

[17] Cariou B, Zaïr Y, Staels B, et al. Effects of the new dual PPAR alpha/delta agonist GFT505 on lipid and glucose homeostasis in abdominally obese patients with combined dyslipidemia or impaired glucose metabolism[J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(9):2008-2014.

[18] Moreno-Santos I, Pavón FJ, Romero-Cuevas M, et al. Computational and biological evaluation of N-octadecyl-N'-propylsulfamide, a selective PPAR $\alpha$  agonist structurally related to N-acylethanolamines [J]. *PLoS One*, 2014, 9(3):e92195.

[19] Fruchart JC. Selective peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$  modulators (SPPARM $\alpha$ ): the next generation of peroxisome proliferator-activated receptor $\alpha$ -agonists [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2013, 12:82.

[20] Choi SH, Hong ES, Lim S. Clinical implications of adipocytokines and newly emerging metabolic factors with relation to insulin resistance and cardiovascular health[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2013, 4:97.

[21] Jin QR, Bando Y, Miyawaki K, et al. Correlation of fibroblast growth factor 21 serum levels with metabolic parameters in Japanese subjects[J]. *J Med Invest*, 2014, 61(1-2):28-34.

(收稿:2014-06-12 修回:2014-07-23)  
(本文编辑:丁媛媛)

（上接第 361 页）

[27] Olivetti G, Abbi R, Quaini F, et al. Apoptosis in the failing human heart [J]. *New Engl J Med*, 1997, 336(16):1131-1141.

[28] Ryter SW, Lee SJ, Smith A, et al. Autophagy in vascular disease[J]. *Proc Am Thorac Soc*, 2010, 7(1):40-47.

[29] Andres AM, Hernandez G, Lee P, et al. Mitophagy is required for acute cardioprotection by simvastatin [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2014, 21(14):1960-1973.

[30] Qiao S, Xie H, Wang C, et al. Delayed anesthetic preconditioning protects against myocardial infarction via activation of nuclear factor-kappaB and upregulation of autophagy[J]. *J Anesth*, 2013, 27(2):251-260.

[31] Bergamini E, Cavallini G, Donati A, et al. The role of macroautophagy in the ageing process, anti-ageing intervention and age-associated diseases[J]. *Int J Biochem Cell B*, 2004, 36(12):2392-2404.

[32] Pepe S, Liaw NY, Hepponstall M, et al. Effect of remote ischemic preconditioning on phosphorylated protein signaling in children undergoing tetralogy of Fallot repair: a randomized controlled trial[J]. *J Am Heart Assoc*, 2013, 2(3):e000095.

[33] Gedik N, Thielmann M, Kottenberg E, et al. No evidence for activated autophagy in left ventricular myocardium at early reperfusion with protection by remote ischemic preconditioning in patients undergoing coronary artery bypass grafting[J]. *PLoS one*, 2014, 9(5):e96567.

(收稿:2014-07-24 修回:2014-09-15)  
(本文编辑:丁媛媛)