

过氧化物酶体增植物激活受体 γ 在中枢神经系统疾病中作用的研究进展

雍芳 综述 狄政莉 审校

西安交通大学医学院附属西安市中心医院神经内科, 陕西省西安市 710003

摘要:过氧化物酶体增植物激活受体 γ (PPAR γ) 是一种配体激活的核转录因子。它参与调节脂质代谢、脂肪生成、胰岛素敏感、炎症反应、细胞生长和分化等重要生化反应及生物调节过程。本文先对 PPAR γ 及其配体做一简介, 然后就其在脑缺血及缺血再灌注损伤、创伤性脑外伤及脊髓损伤、癫痫、运动障碍性疾病、神经变性疾病和脱髓鞘疾病中的抗炎、抗氧化作用及其机制进行综述。

关键词:过氧化物酶体增植物激活受体 γ ; 中枢神经系统疾病; 噻唑烷二酮类药物; 炎症; 氧化应激; 神经保护

过氧化物酶体增植物激活受体 γ (peroxisome proliferators activated receptor, PPAR γ) 是一种配体激活型转录因子, 属 II 型核受体超家族 PPARs 成员之一。目前在人类表达的 PPARs 主要有三种类型, 即 PPAR- α 、PPAR- β 、PPAR- γ , 均为人体脂类感受器, 分别由独立的基因编码。在 PPARs 家族中, 生物学功能最复杂和研究最多的是 PPAR γ 。在中枢神经系统中, PPAR γ 的激活被证实能够减轻急性神经损伤的炎症反应, 抑制炎症因子、趋化因子的表达, 阻止损伤的中枢神经系统致炎转录因子的激活, 具有明确的抗炎、抗氧化作用, 成为极具潜力的神经保护治疗途径。

1 PPAR γ 概述

PPAR γ 是由 Isseman 等^[1] 在 1990 年首次发现存在于脂肪细胞的分化调控通路中, 故又称为脂激活转录因子。PPAR γ 通过与视黄醇 X 受体 (retinoid X receptors, RXRs) 形成异源二聚体, 被激活后可与靶基因启动子区的序列特异性 DNA 反应元件 (peroxisome proliferators response elements, PPREs) 结合, 调控多种基因的转录和表达, 参与体内多种生理和病理过程, 如脂肪代谢、血糖调节等。PPAR γ 作为 PPARs 的亚型之一, 在人体很多组织都可以表达, 除了早期发现在脂肪组织有丰富的表达外, PPAR γ 在肝脏、肾脏和心脏也有中等量表达, 胸腺、胰腺、脾脏、睾丸、骨骼肌、单核细胞/巨噬细胞、T 细胞和骨髓前体细胞和脑组织等有较低水平的表达。

PPAR γ 由特定的单拷贝基因编码, 分别位于大鼠的 6 号染色体 E3F1 位和人的 3 号染色体 3p25 位上。人与大鼠的 PPAR- γ 基因全长均大于 100 kb, 利用不同的启动子, 并选择性剪切基因后可将 PPAR- γ 基因转录为 PPAR- γ 1、PPAR- γ 2、PPAR- γ 3 三种 mRNA, 其中 PPAR- γ 1 和 PPAR- γ 3 mRNA 生成相同的蛋白产物, PPAR- γ 2 mRNA 生成一个 NH2 端多 28 个氨基酸的蛋白质^[2]。

PPAR γ 有多种配体, 可分为天然配体和合成配体两类, 天然配体包括长链脂肪酸、氧化性脂蛋白和脂类物质等, 它们可与 PPAR γ 紧密结合, 对脂类饮食摄取引起的代谢性反应发挥调节作用。其中 15-脱氧前列腺素 J2 (15d-PGJ2) 是 PGJ2 的代谢产物, 它是最先报道的 PPAR γ 配体, 也是目前使用最广泛的 PPAR γ 天然配体。合成配体包括噻唑烷二酮类药物 (thiazolidinediones, TZDs) 和羧酸类激动剂, 如罗格列酮、吡格列酮等。

2 PPAR γ 在中枢神经系统疾病中的抗炎、抗氧化作用

2.1 脑缺血及缺血再灌注损伤

研究发现, 缺血再灌注损伤后, 小胶质细胞中 PPAR γ 的水平增加, 罗格列酮能够减弱缺血海马 CA1 区胶质细胞的活化, 增加 IL-4 和 IL-13 抗炎细胞因子的水平, 从而延缓神经元损伤^[3]。也有研究显示, 经吡格列酮和 GW1929 治疗可显著减少沙鼠脑缺血再灌注损伤 iNOS 和 MMP-9 免疫反应, 降低细胞凋亡 DNA 片段、TNF- α 和 IL-6 的水平,

收稿日期: 2012-04-20; 修回日期: 2012-07-16

作者简介: 雍芳 (1987-), 女, 在读硕士研究生, 主要从事癫痫方面的研究。

通讯作者: 狄政莉 (1969-), 女, 医学博士, 主任医师, 硕士研究生导师, 主要从事脑血管病、癫痫方面的研究。E-Mail: zhengli@126.com。

并显著改善脑缺血再灌注引起的神经症状、认知障碍和海马 CA1 区的神经元损害^[4]。在永久性大脑中动脉闭塞的中风实验中,罗格列酮能够诱导脑 5-脂氧合酶(5-LO)在大鼠脑缺血组织的表达,促使炎症因子白三烯 B4(LT-B4)转换成抗炎因子脂氧素 A4(LXA4)^[5];吡格列酮可减少梗死体积,降低缺血皮质细胞 NF- κ Bp65 的核易位,抑制缺血后 p53 mRNA 的表达,改善运动障碍和神经元损害^[6]。

2.2 创伤性脑损伤及脊髓损伤

中枢神经系统损伤时大量活化的小胶质细胞可通过释放炎症细胞因子、神经毒性物质等直接或间接地引起神经元死亡。如脊髓损伤后因急性炎症反应、水肿、细胞凋亡等导致继发性神经细胞死亡,机体运动功能不可逆损害;在创伤性脑损伤后炎症反应、谷氨酸兴奋性毒性作用、自由基生成和脂质过氧化、离子失衡和细胞凋亡等引起更广泛的神经继发性死亡,其中炎症反应是引起继发性神经损伤的关键因素,也是影响神经细胞存活和功能恢复的重要因素。近来研究发现,TZDs 类药物能显著减小脊髓和脑损伤后病灶大小,降低运动神经元损害、髓鞘损害,抑制小胶质细胞和星形胶质细胞的活化,明显抑制炎症介质 IL-6、IL-1 β 、NF- κ B、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)和凋亡基因(Caspase-3 和 Bax)的表达,同时促进神经保护基因,如热休克蛋白-27(hot shock protein-27, HSP-27)和抗氧化酶的表达,从而抑制炎症反应,发挥神经保护作用^[7,8]。

2.3 癫痫

癫痫是一种由多种原因导致的脑部神经元高度同步化异常放电的临床综合征。炎症、氧化反应和细胞凋亡与癫痫的病理变化及癫痫后的脑部损伤有密切关系,并在一定程度上决定着癫痫的发生、发展,在首次损害之初或之后给予抗炎、抗氧化治疗,可起到保护神经元、阻止癫痫再次发作的作用。研究表明,PPAR γ 激动剂吡格列酮能够缩短小鼠癫痫抽搐的时间,降低癫痫小鼠大脑中 IL-6 和 TNF- α 的表达^[9]。在氯化锂-匹罗卡品致痫模型的研究结果显示,在海马的不同部位,PPAR γ 激动剂罗格列酮抑制 TNF- α 、小胶质细胞活化和 CD40 的表达,抑制氧化活性物质的产生和脂质过氧化反应,促进海马区 SOD、谷胱甘肽和内源性 PPAR γ 的表达,降低亚铁血红素加氧酶-1 的表达,从而减弱大鼠癫痫持续状态后的炎症反应,发挥神

经保护作用,而在罗格列酮前 30 min 注射的 PPAR γ 抑制剂 T0070907 可显著降低 PPAR γ 水平,并逆转罗格列酮的上述作用^[10,11]。

2.4 运动障碍性疾病

帕金森病是一种以黑质致密区多巴胺神经元变性伴胞浆内嗜酸性包涵体即路易小体形成,导致黑质纹状体通路破坏及尾状核、壳核中 DA 含量减少为主要特征的神经系统变性疾病。氧化应激,炎症,细胞凋亡,线粒体功能障碍和蛋白酶体功能紊乱在其发病机制中起着突出的作用。Dehmer 等^[12] 研究发现,吡格列酮显著降低小胶质细胞活化、iNOS 和硝基酪氨酸在多巴胺能神经元的表达及 NF- κ B 亚基 p65 的核易位,通过抗炎、抗凋亡机制发挥神经保护作用。另有研究表明,吡格列酮通过抑制异常的小胶质细胞活化保护多巴胺神经元,干扰 jun 氨基末端激酶(JNK)和 NF- κ B 的磷酸化,并通过抑制 COX-2 的表达和前列腺素 E2(PGE2)的合成,发挥抗炎作用^[13];也可通过 p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)和磷酸肌醇 3-kinase/Akt(PI3K/Akt)通路的微调节,抑制 iNOS 的表达和 NO 生成^[14]。

亨廷顿病是一种因三核苷酸(CAG)重复序列拷贝数异常增多而引起的,以大脑皮质萎缩,胶质细胞增生,尾状核和壳核神经元大量变性、丢失为主要病理变化的神经退行性疾病。在 3-硝基丙酸(3NP)诱导的亨廷顿病实验模型中,吡格列酮可阻止 3NP 诱导的细胞凋亡和 Bcl-2 的上调,抑制 NF- κ B 的活化和 iNOS 的表达,保护纹状体神经元,但 PPAR γ 抑制剂 GW9662 可阻止吡格列酮的作用^[15];此外,在亨廷顿小鼠模型及患者淋巴细胞中发现,mHTT(mutant Huntingtin)的表达能够抑制 PPAR γ 的转录活性,进而影响能量平衡,但经罗格列酮治疗后,可阻止纹状体细胞免受 mHTT 诱导的能量不足和毒性损害^[16]。

2.5 神经变性疾病

阿尔兹海默症是一种以 β -淀粉样沉积,神经原纤维缠结的形成和神经炎症为特征的慢性神经系统退行性疾病。在阿尔兹海默症中,小胶质细胞的激活和外斑块的 β -淀粉样蛋白的沉积促使细胞因子(IL-1、IL-6 和 TNF- α)和趋化因子的释放,导致单核细胞迁移跨越血脑屏障,引起神经细胞损害,而 TNF- α 和 IL-1 又可以增加淀粉样前体蛋白和 A β 肽的表达,导致长期炎症。Daynes 等^[17] 指出

PPAR γ 激动剂能够有效抑制炎症因子 (TNF- α 、iNOS、COX-2 等) 的表达; 近来研究表明, 罗格列酮可使脑中抗炎细胞因子 IL-4 水平升高^[18], 并通过抑制 JNK 降低 tau 蛋白磷酸化^[19], 发挥重要的神经保护作用。

肌萎缩性侧索硬化症是一种以运动神经元丧失, 发生胶质化反应为特征的进行性脊髓变性疾病, 存在小胶质细胞、星形胶质细胞激活, COX-2、iNOS 表达上调。研究者利用 G93A SOD1 的转基因 ALS 小鼠模型发现, 吡格列酮可减少胶质细胞增生, 在小鼠的脊髓 iNOS、NF- κ B 和 3-硝基酪氨酸免疫减少^[20]。近来, 在 SOD1-G93A/PGC-1 α 双转基因小鼠的 ALS 模型中, 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子-1 α (PGC-1 α) 降低小鼠血液中血糖水平、JNK 和 p38 MAPK 的磷酸化水平, 抑制应激活化的信号通路, 恢复线粒体电子传递链的活动, 显著改善运动功能, 防止运动神经元的死亡, 并使小鼠的平均寿命从 SOD1-G93A 动物的 129 d 延长到现在的 139 d^[21]。

2.6 脱髓鞘疾病

多发性硬化是一种以中枢神经系统白质内多发性髓鞘破坏、反应性少突胶质细胞增生、炎细胞浸润为特征的慢性神经系统脱髓鞘变性疾病。炎症反应在其发病中扮演着重要的角色。在体内和体外的多发性硬化模型发现, PPAR γ 激动剂可通过下列途径抑制炎症反应, 发挥神经保护作用: ①有效抑制小胶质细胞和星型胶质细胞中一氧化氮、促炎细胞因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 和趋化因子 MCP-1 的产生^[22]。②在中枢神经系统的神经胶质细胞中, IL-4 诱导的 PPAR γ 活化后, 可通过下调 PI3K-AKT 和 PI3K-p38 介导的 NF- κ B 通路抑制炎症细胞因子 iNOS 的表达^[23]。③ PPAR γ 激动剂减弱细胞因子诱导的 OL 祖细胞在 G1/S 期的阻滞, 并通过抑制 NF- κ B 和 MAPK 的活化, 进一步抑制 IL-17 介导的细胞信号通路和 TNF- α 诱导的细胞死亡, 阻止 NAC 和线粒体功能障碍对氧化应激的影响, 降低细胞毒作用和髓鞘的破坏^[24]。

3 总结与展望

总结上述结果, PPAR γ 在中枢神经系统疾病中主要通过以下 3 条途径发挥抗炎、抗氧化作用: ① PPAR γ 配体调节各种炎症相关因子, 如促炎因子白细胞介素 6 (IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、诱导型一氧化氮合酶 (iNOS)、环氧合酶 2 (COX-2)

和抗炎因子 IL-4 等。② PPAR γ 影响信号通路及其他转录因子, 如磷酸肌醇 3-kinase/Akt (PI3K/Akt) 信号通路和核因子 kappa-B (NF- κ B) 等。③ 配体激活内源性的 PPAR γ 、活化后的 PPAR γ 与其反应原件结合, 调节多种基因的转录和表达。近年来, PPAR γ 及其激动剂和抑制剂的研究得到了快速发展, 随着对 PPAR γ 研究的不断提高, 其在中枢神经系统中的应用也会更加广泛和深入, 必将为更多生物、医学问题的解决开辟更新的途径, 提供更全面的方法。

参 考 文 献

- [1] Craft S, Watson GS. Insulin and neurodegenerative disease: shared and specific mechanisms. *Lancet Neuro*, 2004, 3(3): 169-178.
- [2] Gurnell M. PPAR gamma and metabolism: insights from the study of human genetic variants. *Clin Endocrinol*, 2003, 59(3): 267-277.
- [3] Lee CH, Park OK, Yoo KY, et al. The role of peroxisome proliferator-activated receptor gamma, and effects of its agonist, rosiglitazone, on transient cerebral ischemic damage. *J Neurosci*, 2011, 300(1-2): 120-129.
- [4] Kaundal RK, Sharma SS. GW1929: a nonthiazolidinedione PPARgamma agonist, ameliorates neurological damage in global cerebral ischemic-reperfusion injury through reduction in inflammation and DNA fragmentation. *Behav Brain Res*, 2011, 216(2): 606-612.
- [5] Sobrado M, Pereira MP, Ballesteros I, et al. Synthesis of lipoxin A4 by 5-lipoxygenase mediates PPAR γ -dependent, neuroprotective effects of rosiglitazone in experimental stroke. *J Neurosci*, 2009, 29(12): 3875-3884.
- [6] Zhang HL, Xu M, Wei C, et al. Neuroprotective effects of pioglitazone in a rat model of permanent focal cerebral ischemia are associated with peroxisome proliferator-activated receptor gamma-mediated suppression of nuclear factor-kappa B signaling pathway. *Neurosci*, 2011, 176: 381-395.
- [7] Yi JH, Park SW, Brooks N, et al. PPAR γ agonist rosiglitazone is neuroprotective after traumatic brain injury via anti-inflammatory and anti-oxidative mechanisms. *Brain Res*, 2008, 1244: 164-172.
- [8] Meng QQ, Liang XJ, Wang P, et al. Rosiglitazone enhances the proliferation of neural progenitor cells and inhibits inflammation responses after spinal cord injury. *Neurosci Lett*, 2011, 503(3): 191-195.
- [9] Okada K, Yamashita U, Tsuji S. Ameliorative effect of pioglitazone on seizure responses in genetically epilepsy-susceptible EL mice. *Brain Res*, 2006, 1102(1): 175-178.

- [10] Sun H, Huang Y, Yu X, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist, rosiglitazone, suppresses CD40 expression and attenuates inflammatory responses after lithium pilocarpine-induced status epilepticus in rats. *Int J Dev Neurosci*, 2008, 26(5): 505-515.
- [11] Yu X, Shao XG, Sun H, et al. Activation of cerebral peroxisome proliferator-activated receptors gamma exerts neuroprotection by inhibiting oxidative stress following pilocarpine-induced status epilepticus. *Brain Res*, 2008, 1200: 146-158.
- [12] Dehmer T, Heneka MT, Sastre M, et al. Protection by pioglitazone in the MPTP model of Parkinson's disease correlates with I kappa B alpha induction and block of NF kappa B and iNOS activation. *J Neurochem*, 2004, 88(2): 494-501.
- [13] Xing B, Liu M, Bing G. Neuroprotection with pioglitazone against LPS insult on dopaminergic neurons may be associated with its inhibition of NF-kappa B and JNK activation and suppression of COX-2 activity. *J Neuroimmunol*, 2007, 192(1-2): 89-98.
- [14] Xing B, Xin T, Hunter RL, et al. Pioglitazone inhibition of lipopolysaccharide-induced nitric oxide synthase is associated with altered activity of p38 MAP kinase and PI3K/Akt. *J Neuroinflamm*, 2008, 5(4): 1-11.
- [15] Napolitano M, Costa L, Palermo R, et al. Protective effect of pioglitazone, a PPAR ligand, in a 3 nitropropionic acid model of Huntington's disease. *Brain Res Bull*, 2011, 85(3-4): 231-237.
- [16] Chiang MC, Chen CM, Lee MR, et al. Modulation of energy deficiency in Huntington's disease via activation of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *Human molecular genetics*, 2010, 19(20): 4043-4058.
- [17] Daynes RA, Jones DC. Emerging roles of PPARs in inflammation and immunity. *Nature Rev Immunol*, 2002, 2(10): 748-759.
- [18] Loane DJ, Deighan BF, Clarke RM, et al. Interleukin-4 mediates the neuroprotective effects of rosiglitazone in the aged brain. *Neurobiol Aging*, 2009, 30(6): 920-931.
- [19] Yoon SY, Park JS, Choi JE, et al. Rosiglitazone reduces tau phosphorylation via JNK inhibition in the hippocampus of rats with type 2 diabetes and tau transfected SH-SY5Y cells. *Neurobiol Dis*, 2010, 40(2): 449-455.
- [20] Kiaei M, Kipiani K, Chen J, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist extends survival in transgenic mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Exp Neurol*, 2005, 191(2): 331-336.
- [21] Zhao W, Varghese M, Yemul S, et al. Peroxisome proliferator activator receptor gamma coactivator-1 alpha (PGC-1 alpha) improves motor performance and survival in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Mol Neurodegener*, 2011, 6(51): 1-8.
- [22] Storer PD, Xu J, Chavis J, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonists inhibit the activation of microglia and astrocytes: implications for multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*, 2005, 161(1-2): 113-122.
- [23] Paintlia AS, Paintlia MK, Singh I, et al. IL-4-induced peroxisome proliferator-activated receptor gamma activation inhibits NF-kappa B trans activation in central nervous system (CNS) glial cells and protects oligodendrocyte progenitors under neuroinflammatory disease conditions: implication for CNS-demyelinating diseases. *J Immuno*, 2006, 176(7): 4385-4398.
- [24] Paintlia MK, Paintlia AS, Singh AK, et al. Synergistic activity of interleukin-17 and tumor necrosis factor-alpha enhances oxidative stress-mediated oligodendrocyte apoptosis. *J Neurochem*, 2011, 116(4): 508-521.