

神经病学

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.002538

# 脑出血后激活 PPAR- $\gamma$ 对继发性脑损伤的治疗价值研究进展

吴倩<sup>1</sup>, 王丽醜<sup>2</sup>, 伍国锋<sup>2</sup>

(1. 贵州医科大学临床医学院, 贵州 550004; 2. 贵州医科大学附属医院急诊神经科, 贵州 550004)

**【摘要】**脑出血发生数小时至数天内,由红细胞裂解产物引起的氧化反应、炎症反应及线粒体功能障碍将导致继发性脑损伤。过氧化物酶增殖物激活受体- $\gamma$ (peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$ , PPAR- $\gamma$ )在内源性血肿清除系统中发挥多重作用,激活 PPAR- $\gamma$ 后不仅在抗炎抗氧化方面发挥作用,还在介导吞噬细胞清除血肿方面发挥作用,因此激活 PPAR- $\gamma$ 可能是治疗脑出血后继发性脑损伤的一个潜在靶点。

**【关键词】**脑出血;继发性脑损伤;过氧化物酶增殖物激活受体- $\gamma$ ;小胶质细胞;清道夫受体

**【中图分类号】**R574.2

**【文献标志码】**A

**【收稿日期】**2019-11-24

## Research progress on therapeutic value of activating peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$ on secondary brain injury after intracerebral hemorrhage

Wu Qian<sup>1</sup>, Wang Likun<sup>2</sup>, Wu Guofeng<sup>2</sup>

(1. College of Clinical Medicine, Guizhou Medical University; 2. Department of Emergency Neurology, The Affiliated Hospital of Guizhou Medical University)

**【Abstract】**Oxidative reaction, inflammatory action, and mitochondrial dysfunction caused by erythrocyte lysates will lead to secondary brain injury within hours to days of cerebral hemorrhage. It has been found recently that peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ ) plays multiple roles in endogenous hematoma clearance systems. When PPAR- $\gamma$  is activated, it not only plays a role in anti-inflammatory and anti-oxidation, but also mediates the role of phagocytic cells in clearing hematoma to protect neurons. Therefore, PPAR- $\gamma$  may be a potential target for the treatment of secondary brain injury after intracerebral hemorrhage.

**【Key words】**intracerebral hemorrhage; secondary brain injury; peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$ ; microglia; scavenger receptor

脑出血 (intracerebral hemorrhage, ICH) 是临床常见的神经系统疾病,因其高发病率、高病死率和高致残率,每年给 500 多万患者及其家庭带来沉重的打击和负担<sup>[1]</sup>。目前 ICH 还没有好的治疗方法,传统观念认为及时有效地清除血肿是改善脑出血后神经功能恢复的关键。然而,最新的一项多中心临床试验却发现早期清除血肿并不能有效改善患者预后<sup>[2]</sup>。因此,在不损害周围脑细胞的情况下,如何有效减轻继发性

脑损伤或许是脑出血患者恢复的关键。过氧化物酶增殖物激活受体- $\gamma$ (peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$ , PPAR- $\gamma$ )激动剂成为 ICH 的潜在治疗靶点,它不但可以通过多种机制清除血肿毒性成分,还可以从基因层面通过与炎性基因及抗氧化基因的相互作用减轻炎症反应和氧化应激反应带来的继发性脑损伤。本文综述了近年来关于 PPAR- $\gamma$  在脑出血中的相关研究,以便为开发新的脑出血治疗药物提供参考依据。

作者简介:吴倩,Email:596914581@qq.com,

研究方向:脑出血研究和治疗。

通信作者:伍国锋,Email:wuguo-feng3013@sina.com。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:81971126)。

优先出版:<https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20200610.1704.044.html>

(2020-06-11)

## 1 PPAR- $\gamma$ 及其配体

### 1.1 PPAR- $\gamma$ 结构及生物学功能

过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-

activated receptors,PPARs)属于核受体超家族配体诱导转录因子。PPARs 参与体内多种生物功能的调节,如脂肪与葡萄糖代谢、细胞增殖和分化等。PPARs 有 3 种亚型( $\alpha$ 、 $\beta/\delta$ 、 $\gamma$ ),其中 PPAR- $\gamma$  主要在脂肪细胞和免疫系统中表达,人体的 PPAR- $\gamma$  基因位于 3 号染色体短臂 2 区 5 带,全长大于 100 kb。与其他核受体家族的分子结构相似,PPAR- $\gamma$  由 A/B 区氨基末端、C 区 DNA 结合域、D 区结合域、E/F 区配体结合域组成。PPAR- $\gamma$  具有广泛的生物学功能,参与调控 G 蛋白偶联受体、生长因子、抗氧化酶、激酶、细胞因子/趋化因子、促炎因子、离子通道和转运蛋白等众多基因的表达。近年研究发现,PPAR- $\gamma$  在中枢神经疾病、抑郁、癌症等疾病中都发挥重要作用<sup>[3-4]</sup>。

1.2 PPAR- $\gamma$  配体及其作用

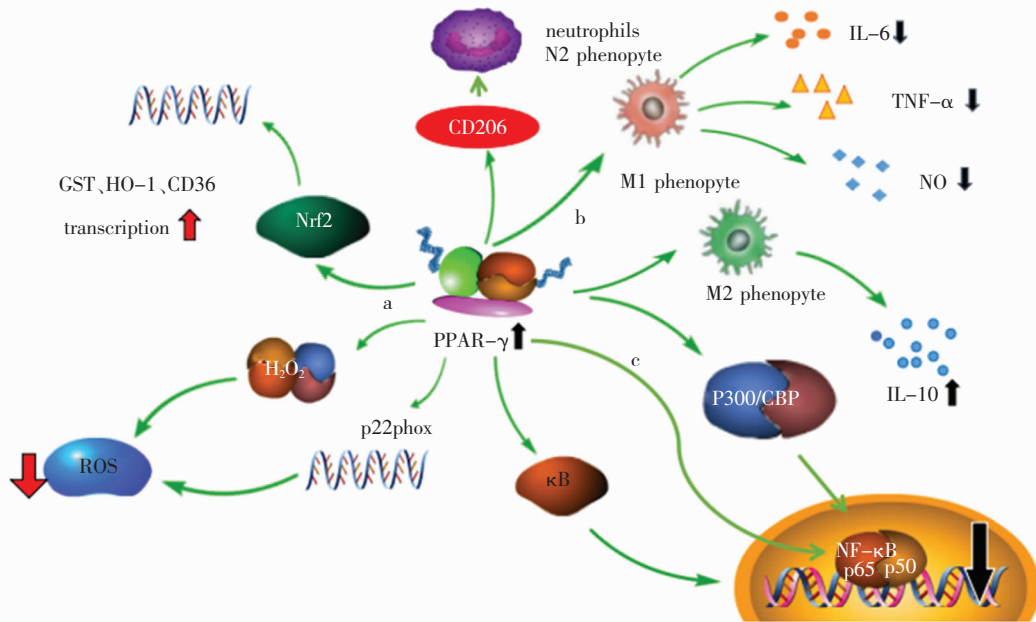
PPAR- $\gamma$  的配体分为天然激动剂、合成激动剂和合成拮抗剂。天然激动剂包括多不饱和脂肪酸、前列腺素、9- $\alpha$ -十八碳二烯醇、13- $\alpha$ -十八碳二烯醇等。合成激动剂包括噻唑烷二酮类(如罗格列酮、吡格列酮)、非甾体类药物(如布洛芬、吲哚美辛)、新型合成激动剂(LYSO-7)等。合成拮抗剂包括 GW9662、LG100641、PD068235 等。目前关于 PPAR- $\gamma$  激动剂的临床实验较少,一项正在进行的临床试验初步证实了脑出血后使用吡格列酮的安全性,其结果表明吡格列酮有望成为治疗脑出血的潜在药物。虽然在试验中 PPAR- $\gamma$  激动剂对脑出血后的水肿清除有积极作用,但不可否认的是一些 PPAR- $\gamma$  激动剂对人体健康具有负面影响,如罗格列酮可引起外周水肿、体质量增加、心肌病和心力衰竭;15-脱氢前列腺素 J2 (15-deoxy- $\Delta^{12,14}$ -prostaglandin J2,15d-PGJ2)对小脑颗粒细胞、

原代皮层神经元和脊髓运动神经元有神经毒性。因此需更多的实验探究 PPAR- $\gamma$  激动剂的使用,以避免其毒副作用<sup>[5-6]</sup>。

2 PPAR- $\gamma$  在脑出血中的抗氧化作用

虽然一定浓度的活性氧自由基被认为是细胞信号传导的关键,但是高浓度的活性氧自由基不仅会破坏细胞基本成分,甚至诱发细胞凋亡。ICH 后,红细胞分解产物及炎性细胞将诱导大量的活性氧自由基生成,而 PPAR- $\gamma$  可以从来源与去路两方面减轻活性氧自由基产生的继发性损伤(图 1)。

一方面,PPAR- $\gamma$  能够通过抑制氧化酶系统和线粒体系统,减少活性氧自由基的“来源”。大脑中的活性氧自由基主要来源于烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate,NADPH)氧化酶和线粒体酶。当 NADPH 氧化酶的胞质亚基被激活并转位与包膜亚基结合时,大量的活性氧自由基生成。p22phox 亚基是 NADPH 氧化酶的一个重要亚基,在传递电子及产生超氧阴离子方面起重要作用。而 PPAR- $\gamma$  激动剂 15d-PGJ2 能通过选择性抑制 NADPH 氧化酶的亚基 p22phox 转录,进而减少活性氧自由基的生成<sup>[7]</sup>。有趣的是,产生活性氧自由基的两大酶系统之间可能存在某些关联。研究发现,NADPH 氧化酶与线粒体之间可以通过一些“媒介”产生氧化还原通路干扰。当 NADPH 氧化酶在血管紧张素 II 的触发下被激活时,生成的活性氧自由基将进一步激活线粒体 ATP 依赖性钾通道,导致线粒体膜电位去极化,使线粒体活性氧自由基生成增加,并导致线粒体障碍<sup>[8]</sup>。使用



注:a, PPAR- $\gamma$  可直接上调抗氧化酶如过氧化氢酶,也可间接通过与 Nrf2 的相互作用,上调抗氧化基因的转录;b: PPAR- $\gamma$  可促进小胶质细胞、中性粒细胞向抗炎型转换;c: PPAR- $\gamma$  还可直接下调 NF- $\kappa$ B 转录,减少炎症因子产生

图 1 PPAR- $\gamma$  在脑出血中发挥多重效应

PPAR- $\gamma$  激动剂罗格列酮将有效减少血管紧张素 II 诱导线粒体活性氧自由基生成,并修复受损的线粒体<sup>9</sup>。

另一方面,PPAR- $\gamma$  能够通过直接上调抗氧化基因的表达或者间接通过与核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor-E2-related factor 2, Nrf2) 的相互作用,增加活性氧自由基的“去路”。随着研究的进展,PPAR- $\gamma$  上调的抗氧化酶如过氧化氢酶、血红素加氧酶-1、依赖还原型辅酶 II 醌氧化还原酶 1 等逐渐被人们所认识。除此之外,PPAR- $\gamma$  激动剂还能通过上调过氧化氢酶的表达,进而保护神经元细胞免受氢氧根离子的毒害作用并减少细胞凋亡的发生。除了直接调控抗氧化基因的表达之外,PPAR- $\gamma$  还能通过与 Nrf 2 的相互作用上调多种抗氧化因子。Nrf 2 是一种促进抗氧化基因转录的关键转录因子,据全基因组分析显示,Nrf2 调控着数百个抗氧化基因。有学者认为 PPAR- $\gamma$  和 Nrf 2 之间存在协同作用,这种协同效应的产生是因为 PPAR- $\gamma$  和 Nrf 2 的抗氧化反应元件存在于相同的基因中,或是因为两者之间存在相互转录调节。当 Nrf 2 和 PPAR- $\gamma$  同时被共激活剂激活时,将产生更大抗氧化效能<sup>10-12</sup>。

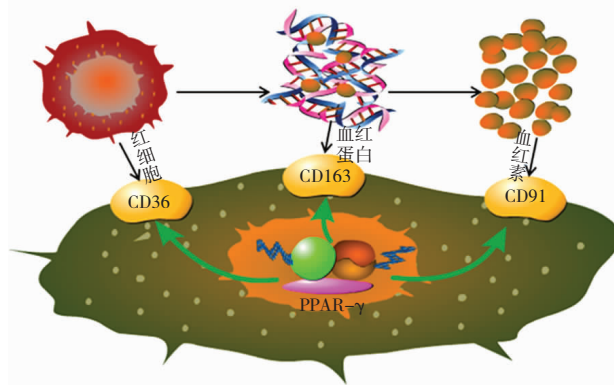
### 3 PPAR- $\gamma$ 在脑出血中的抗炎作用

神经炎症反应是中枢神经系统受损后机体产生的一种保护性机制。然而,过度被激发的炎症级联反应会进一步加重组织损伤。越来越多的证据表明,神经炎症反应是脑出血后发生继发性脑损伤的关键因素。脑出血发生后,小胶质细胞、星形胶质细胞和中性粒细胞迅速参与免疫防御。除小胶质细胞外,星形胶质细胞和中性粒细胞也能根据不同的微环境信号呈现出促炎型和抗炎型 2 种相反的表型,也就是说这些传统被认为是“保护性”的细胞其实同时具有促进宿主防御修复及神经毒性的双重作用。有趣的是,它们都能通过激活 PPAR- $\gamma$  受体向“抗炎型”转换,进而减少炎症因子的产生,增加抗炎因子和营养因子的生成,促进受损脑组织的恢复(图 1)。当环境中存在  $\beta$  干扰素、 $\gamma$  干扰素、白细胞介素(interleukin, IL)-12 时,中性粒细胞趋向分化为 N1 型(促炎性);而当环境中存在 IL-4、IL-10、转化生长因子- $\beta$  时,中性粒细胞趋向分化为 N2 型(抗炎神经保护型)。研究发现 PPAR- $\gamma$  激动剂能通过上调表达于中性粒细胞上的 CD206 受体,促使中性粒细胞向 N2 转换,以此增加其抗炎作用<sup>13-14</sup>。在这些免疫细胞中,作为神经炎症反应产生的关键细胞,小胶质细胞在脑出血发生后迅速聚集在脑损伤部位清除血源性毒性产物。然而在这些炎症介质的激发下,小胶质细胞却变成一把“双刃剑”。过度活化的小胶质细胞通过高表达 Toll 样受体 4(Toll-like receptor 4, TLR4),上调其下游的炎症反应转录因子核因子- $\kappa$ B(nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)导致大量促炎细胞因子、黏附因子和基质金属蛋白(如 IL-1、肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、环氧化酶-2、基质金属蛋白酶)释放,引发严重的炎症级联反应,造成吞噬细胞“自我损伤”,甚至造成血肿周

围的神经元坏死和凋亡<sup>15</sup>。实验表明,PPAR- $\gamma$  激动剂罗格列酮可通过阻断 TLR4 和黏附分子的表达,显著抑制蛛网膜下腔出血诱导的炎症反应<sup>16</sup>。PPAR- $\gamma$  不仅能作用于上游炎症介质如 TLR4、Nrf2、高迁移率族蛋白 B1,还能通过作用于下游分子进而阻断炎症通路的发生。研究发现,PPAR- $\gamma$  能直接通过与 NF- $\kappa$ B 的 p50 和 p65 亚基结合,导致 NF- $\kappa$ B 失活,也能间接通过竞争共转录激活蛋白 p300/CBP、上调 NF- $\kappa$ B 的抑制基因或通过 Nrf2 协同作用,下调涉及 NF- $\kappa$ B 的炎性通路,并改善炎症介质引发的神经元坏死和血脑屏障破坏<sup>17-18</sup>。

### 4 PPAR- $\gamma$ 介导的清道夫受体

脑出血发生后,甚至在血肿形成后的数天内,从血管内溢出的红细胞将持续溶解,其代谢产生的毒副产物将通过复杂的机制导致血脑屏障受破坏、脑水肿和神经功能缺损。因此,通过吞噬作用清除受损的细胞成分可有效减轻红细胞代谢物产生的继发性脑损伤,并有利于受伤周围组织修复。近年来的研究发现,PPAR- $\gamma$  能通过上调吞噬细胞上的不同清道夫受体进而提高吞噬细胞清除破碎红细胞及其代谢物血红蛋白和血红素的能力(图 2)。



注:脑出血后数小时至数天内,脑实质中大量破碎的红细胞逐渐被降解为血红蛋白、血红素,这些毒性代谢产物引发的继发性反应,将给脑出血患者带来二次打击。而激活 PPAR- $\gamma$  后不仅可以上调清道夫受体 CD36 清除红细胞碎片,还可以上调清道夫受体 CD163 及 CD91 清除红细胞代谢物血红蛋白及血红素,进而减轻这些毒性产物带来的继发性损伤

图 2 PPAR- $\gamma$  参与的红细胞降解过程

清道夫受体 CD36 是一种跨膜糖蛋白,在单核细胞、内皮细胞和小胶质细胞中均有表达。实验表明,PPAR- $\gamma$  的激活与 CD36 的上调直接相关,PPAR- $\gamma$  激动剂能通过上调小胶质细胞和巨噬细胞上 CD36 受体的表达,进而提升小胶质细胞和巨噬细胞对红细胞碎片的清除能力<sup>19</sup>。随着红细胞溶解发生,大量血红蛋白将被释放。CD163 是单核吞噬细胞系

统中唯一表达的血红蛋白清除受体。PPAR- $\gamma$  激动剂通过增加小胶质细胞上的 CD163 表达,有助于小胶质细胞清除血红蛋白<sup>[20]</sup>。在酶的作用下,脑组织中游离的血红蛋白又将进一步降解为血红素。CD91 又称低密度脂蛋白相关受体蛋白 1 (low-density lipoprotein receptor related protein-1, LRP1), 是一种跨膜蛋白,在多种细胞(如巨噬细胞、平滑肌细胞、血管内皮细胞、神经元、星形胶质细胞、肝细胞)中表达,能通过胞吞作用有效清除血红素,是血管内皮系统中清除血红素的特异受体。研究表明,激活 PPAR- $\gamma$  能通过提高 CD91/LRP1 的表达,进而清除游离的血红素<sup>[21]</sup>。

综上所述,脑出血后的继发性脑损伤机制是多种多样且相互影响的,如何在不损伤周围脑组织的情况下减轻脑出血带来的继发性损伤至关重要。随着近期吡格列酮在临床试验中得到验证,PPAR- $\gamma$  有望成为 ICH 治疗的新靶点。未来仍需探索更安全更特异的 PPAR- $\gamma$  治疗策略,希望能为 ICH 患者带来福音。

## 参 考 文 献

- [1] Krishnamurthi RV, Feigin VL, Forouzanfar MH, et al. Global and regional burden of first-ever ischaemic and haemorrhagic stroke during 1990–2010: findings from the global burden of disease study 2010[J]. Lancet Glob Health, 2013, 1: e259–e281.
- [2] Hanley DF, Thompson RE, Rosenblum M, et al. Efficacy and safety of minimally invasive surgery with thrombolysis in intracerebral haemorrhage evacuation (MISTIE III): a randomised, controlled, open-label, blinded endpoint phase 3 trial[J]. Lancet, 2019, 393: 1021–1032.
- [3] Seiri P, Abi A, Soukhtanloo M, et al. PPAR $\gamma$ : its ligand and its regulation by microRNAs[J]. Cell Biochem, 2019, 120(7): 10893–10908.
- [4] Han L, Shen WJ, Stefanie B, et al. PPARs: regulators of metabolism and as therapeutic targets in cardiovascular disease. Part II: PPAR- $\beta/\delta$  and PPAR- $\gamma$ [J]. Future Cardiol, 2017, 13: 279–296.
- [5] Zhao XR, Nicole G, Jaroslaw A. Pleiotropic role of PPAR $\gamma$  in intracerebral hemorrhage: an intricate system involving Nrf2, RXR, and NF- $\kappa$ B[J]. CNS Neurosci Ther, 2015, 21: 357–366.
- [6] Cai W, Yang T, Liu H, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ): a master gatekeeper in CNS injury and repair[J]. Prog Neurobiol, 2018, 163–164: 27–58.
- [7] Wu JS, Tsai HD, Huang CY, et al. 15-deoxy- $\Delta^{12,14}$ -PGJ<sub>2</sub>, by activating peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$ , suppresses p22phox transcription to protect brain endothelial cells against hypoxia-induced apoptosis[J]. Mol Neurobiol, 2014, 50(1): 221–223.
- [8] Daiber A. Redox signaling (cross-talk) from and to mitochondria involve mitochondrial pores and reactive oxygen species[J]. Biochim Biophys Acta, 2010, 1797: 897–906.
- [9] Carlos CJ, de Souza SC, Duchon MR. PPAR $\gamma$  activation rescues mitochondrial function from inhibition of complex I and loss of PINK1[J]. Exp Neurol, 2014, 253: 16–27.
- [10] Giampietro L, Gallorini M, De Filippis B, et al. PPAR- $\gamma$  agonist GL516 reduces oxidative stress and apoptosis occurrence in a rat astrocyte cell line[J]. Neurochem Int, 2019, 126: 239–245.
- [11] Zhang TY, Wu P, Enkhjargal B, et al. Mitophagy reduces oxidative stress via Keap1 (Kelch-like epichlorohydrin-associated protein 1) /Nrf2 (nuclear factor-E2-related factor 2) /PHB2 (prohibitin 2) pathway after subarachnoid hemorrhage in rats[J]. Stroke, 2019, 50: 978–988.
- [12] Lee C. Collaborative power of Nrf2 and PPAR activators against metabolic and drug-induced oxidative injury[J]. Oxid Med Cell Longev, 2017, 2017: 1378175.
- [13] Lee EJ, Park JS, Lee YY, et al. Anti-inflammatory and anti-oxidant mechanisms of an MMP-8 inhibitor in lipoteichoic acid-stimulated rat primary astrocytes: involvement of NF- $\kappa$ B, Nrf2, and PPAR- $\gamma$  signaling pathways[J]. J Neuroinflammation, 2018, 15: 326.
- [14] Choi MJ, Lee EJ, Park JS, et al. Anti-inflammatory mechanism of galangin in lipopolysaccharide-stimulated microglia: critical role of PPAR- $\gamma$  signaling pathway[J]. Biochem Pharmacol, 2017, 144: 120–131.
- [15] Xu L, Liu JT, Li K, et al. Genistein inhibits Ang II-induced CRP and MMP-9 generations via the ER-p38/ERK1/2-PPAR $\gamma$ -NF- $\kappa$ B signaling pathway in rat vascular smooth muscle cells[J]. Life Sci, 2019, 216: 140–146.
- [16] Wu Y, Tang K, Huang RQ, et al. Therapeutic potential of peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist rosiglitazone in cerebral vasospasm after rat experimental subarachnoid hemorrhage model[J]. J Neurol Sci, 2011, 305(1–2): 85–91.
- [17] Rossi A, Kapahi P, Natoli G, et al. Anti-inflammatory cyclopentenone prostaglandins are direct inhibitors of I $\kappa$ B kinase[J]. Nature, 2000, 403: 103–108.
- [18] Kadam L, Kilburn B, Baczyk D, et al. Rosiglitazone blocks first trimester *in-vitro* placental injury caused by NF- $\kappa$ B-mediated inflammation[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 2018.
- [19] Flores JJ, Klebe D, Rolland WB, et al. PPAR $\gamma$ -induced upregulation of CD36 enhances hematoma resolution and attenuates long-term neurological deficits after germinal matrix hemorrhage in neonatal rats[J]. Neurobiol Dis, 2016, 87: 124–133.
- [20] Wang GQ, Li T, Duan SN, et al. PPAR- $\gamma$  promotes hematoma clearance through haptoglobin-hemoglobin-CD163 in a rat model of intracerebral hemorrhage[J]. Behav Neurol, 2018, 2018: 7646104.
- [21] Mao H, Lockyer P, Li L, et al. Endothelial LRP1 regulates metabolic responses by acting as a co-activator of PPAR $\gamma$ [J]. Nat Commun, 2017, 8: 14960.

(责任编辑:唐秋姗)