

神经病学

DOI:10.13406/j.cnki.cyx.000489

过氧化物酶体增殖物激活受体 β 在中枢神经系统疾病中的作用

滕志朋, 孙晓川, 杨晓波, 郭宗铎

(重庆医科大学附属第一医院神经外科, 重庆 400016)

【摘要】过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator activated receptors, PPARs)是一类核受体超家族,其成员有 PPAR α 、PPAR β (也称为 PPAR δ)和 PPAR γ 3 种亚型。PPARs 自被发现以来受到广泛关注并在各个领域展开研究,其中主要集中在 PPAR α 和 PPAR γ 的研究上,对其在体内的病理生理作用都有了比较深刻的了解,其部分配体也已广泛用于临床治疗,而对 PPAR β 的研究相对较少。近来有学者认为 PPAR β 是 PPAR α 和 PPAR γ 激活的连接枢纽,使得其地位更加重要,PPAR β 在中枢神经系统疾病中的作用及其调控机制越来越引起人们的关注。但关于 PPAR β 在中枢神经系统疾病中的作用及机制的研究却远落后于其他 2 种亚型。本文就 PPAR β 在中枢神经系统疾病中的作用进行综述。

【关键词】过氧化物酶体增殖物激活受体 β ; 配体; 中枢神经系统疾病

【中图分类号】R365

【文献标志码】A

【收稿日期】2014-09-08

Effects of PPAR β in central nervous system diseases

Teng Zhipeng, Sun Xiaochuan, Yang Xiaobo, Guo Zongduo

(Department of Neurosurgery, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Peroxisome proliferator activated receptors(PPARs) are a class of nuclear receptor superfamily, which is consisted of PPAR α , PPAR β (also named PPAR δ) and PPAR γ . PPARs has been widely concerned and studied in every field since its discovery. The most studies focused on PPAR α and PPAR γ . Their physiopathological effects *in vivo* have been profoundly understood, and some of their ligands have been widely used in clinical treatment. However, there were fewer studies about PPAR β . Recently, it is believed that PPAR β is a connection hub of PPAR α and PPAR γ , making PPAR β more important. An increasing concern was paid on the role and regulation mechanism of PPAR β in central nervous system diseases, however, the researches on PPAR β were far behind those on PPAR α and PPAR γ . This article reviews the role of PPAR β in central nervous system diseases.

【Key words】peroxisome proliferator activated receptor β ; ligands; central nervous system diseases

1 过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator activated receptors, PPARs)概述

PPARs 是一组配体依赖的转录因子,属于核受体超家族,在配体激动剂对其激活后,与目的基因启动子的反应元件结合,调控目的基因的转录和表达,然后参与体内多种生理和

病理生理过程,目前已确定其有 3 种亚型,即 PPAR α 、PPAR β (也称作 PPAR δ)和 PPAR γ 。

PPAR 具有 A~F 6 个区域,主要构成 4 个结构域:A/B区,即激活功能域,是不依赖配体的活性区;C 区,即 DNA 结合域,该区域可与靶基因启动子区上游的 PPAR 反应元件(peroxisome proliferator responsive element, PPRE)结合;D 区,即铰链区,许多核内因子与该区结合后影响 PPAR 的活性;E/F 区,即为配体结合区,该区与特异性配体结合后即激活受体^[2-3](图 1)。

	A/B区	C区	D区	E/F区	
N	激活功能域	DNA结合域	铰链区	配体结合区	C

图 1 PPARs 的结构和功能域

Fig.1 Structure and functional domains of PPARs

作者介绍:滕志朋, Email: tengzhipeng5@163.com,

研究方向:脑创伤、脑出血。

通信作者:郭宗铎, Email: stonegzd@gmail.com。

基金项目:国家自然科学基金青年基金资助项目(编号:81100865/H0906);国家临床重点专科建设经费资助项目(编号:财社[2011]170号)。

优先出版: <http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20150308.2221.015.html>

(2015-03-08)

有研究显示,PPAR α 、PPAR β 、PPAR γ 在中枢神经系统(central nervous system,CNS)均有表达,其中PPAR β 在CNS中的表达最为丰富^[4]。Moreno等^[4]使用免疫组织化学方法研究PPAR各亚型在大鼠CNS中的分布情况,结果显示PPAR β 在CNS内主要分布在海马齿状回、海马CA1区、嗅皮质、古皮质、丘脑、基底神经节、上丘、网状结构、三叉神经运动核、三叉神经脊束核、前庭神经外侧核、舌下神经核、小脑核、小脑皮质(篮状细胞、高尔基细胞)等部位高表达,在其他部位仍可见PPAR β 的较低水平的表达。

最近1项研究认为PPAR β 与PPAR γ 之间可以互相促进其表达,同时PPAR γ 还可以自我上调其表达水平;PPAR β 也可上调PPAR α 的表达水平,但是PPAR α 的激活却对PPAR β 具有平衡抵消的负反馈调节机制。该研究认为由于PPAR β 促进环氧合酶-2(cyclooxygenase-2,COX-2)和磷酸酯酶A2(phospholipase A2,PLA2)等炎症相关酶类,这些酶进一步产生促炎脂肪酸及衍生物(包括PPAR α 和PPAR γ 的天然配体),进而激活PPAR其他亚型(图2)。因此得出结论,PPAR β 具有联结PPAR α 和PPAR γ 的作用,起到中间调节的作用^[5]。Aleshin等^[6]使用几种PPAR激动剂处理大鼠的星形胶质细胞时也发现,PPAR γ 的表达依赖PPAR β ,而PPAR α 的表达可竞争性抑制PPAR β ,但是当PPAR γ 与PPAR α 共同促进环氧合酶-2时可引起PPAR β 的大量表达。这说明PPAR β 的位置是至关重要且不可替代的,越来越多的学者将研究的重点转移到PPAR β 的作用及机制,而且PPAR β 在神经领域的研究价值已获得普遍认同,在CNS疾病中的研究也已取得一定的成果。

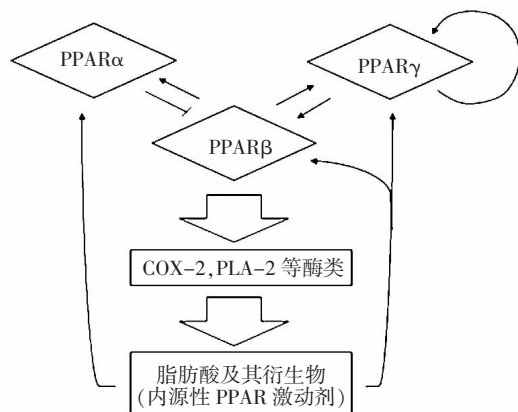


图2 PPAR各亚型在脑内的相互作用

Fig.2 Interactions of PPAR triad in the brain

2 PPAR β 的主要功能及其作用模式

PPAR β 调控多种基因的转录和表达是其被配体激活后与特异的DNA反应元件结合,同时也可以通过影响其他的转录因子活性发挥间接调控作用,从而参与体内多种生理与病理过程。研究证实PPAR β 可调控脂肪酸摄取和氧化以及能量解偶联的基因表达以调控骨骼肌和脂肪组织的脂肪酸代谢,还参与了炎症反应、氧化应激、细胞分化和增殖、免疫

应答等病理过程中的基因转录调控^[7]。

作为一种依赖配体激活的核转录因子,PPAR β 发挥作用须首先与视黄酸受体(retinoid X receptor,RXR)形成异二聚体,然后识别靶基因内部的特异的过氧化物酶体增殖物反应元件(peroxisome proliferators responsive element,PPRE),进而诱导靶基因转录。PPAR不能以单体的形式结合于PPRE的DNA序列,当PPAR与RXR都被各自的激动剂激活后,将进一步增加PPAR/RXR的活性和基因转录^[8]。

PPAR β 可通过配体依赖的核转录因子- κ B(nuclear factor- κ B,NF- κ B)、信号转导与转录激活子(signal transducer and activator of transcription,STAT)、CREB结合蛋白(CREB binding protein,C-EBP)和活化蛋白-1(activated protein 1,AP-1)等表达以抑制细胞因子的表达和分泌,减弱血管收缩和血栓形成,从而在抗炎、抗增殖和抗凋亡等过程中发挥重要作用。

3 PPAR β 在中枢神经系统中的作用

PPAR β 具有抗炎、抗凋亡和抗氧化应激等保护性作用,对CNS的急性损伤亦起到神经保护作用^[9],由于该亚型在CNS中的表达也最丰富^[4],这为一些常见且危重的CNS疾病提供了潜在的治疗靶点。PPAR β 发挥神经保护作用的机制有以下几种可能:(1)PPAR β 启动子区域含有AP-1结合位点,AP-1是PPAR β 的增强子;(2)抑制NF- κ B、STAT和活化T细胞核因子(nuclear factor of activated T cells,NFAT)的转录;(3)降低DNA结合活性以抑制诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase,iNOS)、基质金属蛋白酶-9(matrix metallo proteinases,MMP-9)的表达水平;(4)减少促炎因子的表达,增加抗炎因子的释放^[8-13]。

3.1 PPAR β 与脑梗死

脑梗死是最常见的脑血管疾病,脑组织尽早获得血流的灌注可减轻缺血引起的神经损伤及全身功能障碍程度。最近研究表明,PPAR β 在急性脑缺血损伤时发挥了积极的保护作用。Pialat等^[14]发现PPAR β 基因敲除鼠在局灶性脑缺血之后其脑梗死面积与野生型小鼠相比显著增加,且梗死面积的差异性是在缺血后30min检测的,这表明PPAR β 是在缺血早期就发挥了保护作用。而在大脑中动脉闭塞(middle cerebral artery occlusion,MCAO)实验中,PPAR β 基因敲除鼠在脑缺血后氧化应激反应增强,脑梗死面积较对照组增加。Arsenijevic等研究发现C57小鼠造MCAO模型后,PPAR β 的核酸水平明显增加,PPAR β 基因敲除鼠在MCAO之后IFN- γ 的表达明显增多,其脑梗死面积为野生鼠2倍。而在给予PPAR β 选择性激动剂GW501516和L165041之后,大鼠MCAO之后的脑梗死面积分别减少27%和48%,他们认为该脑缺血保护机制可能与下调NF- κ B和STAT信号通路有关。Collino等^[15]研究发现,在大鼠MCAO之后,海马组织中NF- κ B主要存在于胞核内,而在对照组中NF- κ B仅存在于胞质中而不在胞核,MCAO后NF- κ B的表达移至胞核增加,继而引起一系列炎症反应以及细胞凋亡增加。另有研究发现使用PPAR β 激

动剂 GW501516 处理血管平滑肌细胞可降低 24 h 后 MMP-9 的活性,而 PPAR β 基因敲除小鼠在 MCAO 之后 MMP-9 的表达增加,因此认为 PPAR β 或可通过降低 MMP-9 的活性减少结构蛋白在基质细胞外的降解以减轻缺血引起的组织和血管损伤^[9]。然而,关于 PPAR β 调控 MMP-9 表达的机制目前尚不清楚,需进一步研究明确。

3.2 PPAR β 与脑出血

脑出血常见的病因是高血压脑出血以及动脉瘤和颅内动静脉畸形引起的蛛网膜下腔出血(subarachnoid hemorrhage, SAH)。大量研究表明,脑出血引起的一系列基因表达的变化,这些变化影响了神经病理学特征的改变和神经保护机制。在脑出血后由 CNS 的炎症细胞因子引起 NF- κ B 的迅速激活,NF- κ B 作为一种重要的核转录因子主要是将细胞外环境的信息传递到细胞核内,在一些脑出血模型中,抑制 NF- κ B 的激活可以减少神经元死亡,减轻水肿,改善功能恢复^[16]。SAH 之后会诱导动脉管壁 NF- κ B 的 DNA 结合活性增加以及 TNF- α 、IL-1 等炎症因子的表达,进一步会引发血管痉挛,但在抑制 NF- κ B 的 DNA 活性后炎症反应减轻^[17]。而给予 GW0742 (PPAR β 的选择性激动剂)后可以通过抑制 NF- κ B、TNF- α 、ICAM-1 等细胞因子的激活抑制炎症反应,降低脑组织损伤后的脑水肿程度,从而发挥神经保护作用^[18]。本文前面也提到 PPAR β 可通过降低 MMP-9 的活性减少结构蛋白在基质细胞外的降解以减轻缺血引起的急性血管损伤,而 Guo 等^[19]注意到在 SAH 发生后大鼠海马的 MMP-9 表达增多,认为 MMP-9 可能通过加重神经元的凋亡加重 SAH 后的早期脑损伤。随后他们在大鼠体内模型中分别对 SAH 后不同时间段进行检测,发现 MMP-9 表达量在 24 h 时达最高值,此时也是凋亡神经元最多、脑水肿最重的阶段^[20]。因此推测 PPAR β 可能在 SAH 早期通过迅速降低 MMP-9 的表达而改善其继发的早期脑损伤。

3.3 PPAR β 与脊髓损伤

脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)的病理改变主要是神经细胞和少突胶质细胞死亡所致轴突传导障碍和运动功能障碍,并伴有脊髓和神经元的炎症和水肿,导致炎症细胞聚集、炎症因子释放。PPAR β 在脊髓损伤后也发挥了积极的保护作用。SCI 的小鼠腹腔注射 GW0742 后可明显改善其运动功能,而 PPAR β 的拮抗剂 GSK0660 可阻断这种运动功能改善作用^[10]。Patemiti 等^[10]认为 GW0742 是通过减少脊髓的氧化应激和炎症反应发挥了保护作用,他们发现其可减少 TNF- α 、IL-1 和 iNOS 的表达,抑制 NF- κ B 的活化,减少中性粒细胞浸润和脂质过氧化等反应。急性 SCI 后, NF- κ B 激活增加,并在 12 h 达到高峰;SCI 后硬膜下注射 BMS-345541 (NF- κ B 抑制蛋白激酶抑制剂)可有效抑制 SCI 导致的 NF- κ B 激活,并能改善急性 SCI 后下肢运动功能障碍,通过抑制 ICAM-1 减轻急性 SCI 后炎症细胞浸润,通过抑制 caspase-3 减少脊髓组织内的细胞凋亡^[21]。以上实验表明,PPAR β 被激活后可通过抑制 NF- κ B 的活化改善 SCI 引起的细胞凋亡和炎症反应。

3.4 PPAR β 与阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD)

AD 的主要神经病理学变化是 β 淀粉样蛋白 (β -amyloid protein, A β) 沉积形成的老年斑和 tau 蛋白形成的神经纤维缠

结(neurofibrillary tangles, NFT)。研究已经发现,炎症反应和氧化应激在神经元退行性病变过程中有十分重要的意义。因此抗氧化应激和抑制炎症反应成为治疗神经退行性疾病的重要途径。PPAR β 的激活可发挥抗氧化应激和抑制炎症反应的发生。Kalinin 等^[22]发现 PPAR β 激动剂 GW0742 能够显著降低淀粉样蛋白斑块在 AD 小鼠脑内的沉积,提出这可能与脑啡肽酶和淀粉样蛋白分解酶的表达增加有关,于是又在体外实验中证实, GW0742 能够激活脑啡肽酶驱动的荧光素酶表达。PPAR β 敲除鼠也表现出更严重的认知功能损伤,经检测发现 A β 沉积增加和 tau 蛋白的过度磷酸化,同时伴有 NF- κ B 和 β 淀粉样蛋白裂解酶 1 (beta amyloid cleaving enzyme 1, BACE1) 表达增加^[23]。PPAR 的效应元件 PPRE 就存在于 BACE1 基因启动子中, PPAR β 的表达下调减少了与 PPRE 的结合,导致 BACE1 的基因启动子活性增强, BACE1 基因的表达增加,从而引起 A β 合成和沉积。今后需要更多的研究来探讨 PPAR β 激活后在 AD 发生发展的不同时期发挥神经保护作用及其具体机制。

3.5 PPAR β 与多发性硬化症

多发性硬化(multiple sclerosis, MS)是一种自身免疫性疾病,主要表现是髓鞘的破坏和神经胶质细胞的激活,实验性自身免疫性脑脊髓炎(experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE)可作为 MS 的一个实验模型。辅助性 T 细胞(T-helper, Th)在 EAE 发病过程中起重要的作用,其中 Th1 细胞被认为有致炎作用, Th2 细胞则可能起到保护作用。Th1 产生 IL-2、IFN- γ 和 TNF- β 参与细胞免疫。Th2 分泌 IL-4、IL-5、IL-6 和 IL-10 参与体液免疫,其中 IL-12 和 IFN- γ 在 T 淋巴细胞分化成 Th1 中起关键作用。在体外实验模型中, GW501516 可有效减少 IFN- γ 和 TNF 的表达水平,但增加了 IL-6 的表达,在脱髓鞘抗体抗髓鞘少突胶质细胞糖蛋白存在时, GW501516 不能阻止髓鞘碱性蛋白下降^[24]。因此提示 PPAR β 激动后的保护作用可能是因为其抗炎特性,而不是对髓鞘基因和少突胶质细胞的直接作用所致。在小鼠脑组织中, GW501516 减少了促炎细胞因子 IL-2 和 IL-23 的表达,增加了抗炎细胞因子 IL-4 和 IL-10 的表达, Th1 细胞产生的 INF- γ 的表达减少,说明 PPAR β 被激活后有效地改善了 EAE 症状^[10]。口服 GW0742 能有效缓解 EAE 大鼠的临床症状,且如果在造模以前预防性使用 GW0742 可显著降低 EAE 临床症状的发生及严重程度;在进一步研究中发现,即使在大鼠 EAE 临床症状的高峰期, GW0742 也能有效缓解病情并改善预后^[5]。相似的结果在 PPAR β 敲除鼠体内也被发现。与 EAE 野生鼠相比, PPAR β 敲除鼠表现出更严重的全身免疫炎症反应,导致恢复时间延长,这与 IFN- γ 、IL-12 的持续表达有关^[25]。以上实验结果表明, PPAR β 的激活可通过减轻炎症反应从而在 EAE 后起到神经保护作用。

4 展 望

作为核受体超家族的一员, PPAR β 已经引起了大量学者的关注,现有的研究也已经暗示 PPAR β 在 CNS 的急性病

变引起的脑脊髓损伤和慢性神经退行性疾病中均表现出了积极重要的作用,作为一个潜在的治疗靶点,PPAR β 在未来治疗 CNS 疾病有着广阔的前景。但与 PPAR α 和 PPAR γ 不同的是 PPAR β 配体的研究仍处于二期临床试验阶段,目前的相关研究还不足以为临床治疗 CNS 疾病提供充分的依据,且 PPAR β 的神经保护作用及其机制还不够明确,仍需要更加深入的研究,如发现特异性强的 PPAR β 激动剂、探讨 PPAR β 分子作用机制以及更广泛的开展 CNS 疾病的动物和临床试验等。

参 考 文 献

- [1] Lalloyer F,Staels B.Fibrates,glitazones,and peroxisome proliferator-activated receptors[J].Arterioscler Thromb Vasc Biol,2010,30(5):894-899.
- [2] Harmon GS,Lam MT,Glass CK.PPARs and lipid ligands in inflammation and metabolism[J].Chem Rev,2011,111(10):6321-6340.
- [3] Moreno M,Lombardi A,Silvestri E,et al.PPARs:nuclear receptors controlled by,and controlling,nutrient handling through nuclear and cytosolic signaling[J].PPAR Res,2010.doi:10.1155/2010/435689
- [4] Moreno S,Farioli-Vecchioli S,Ceru MP.Immunolocalization of peroxisome proliferator-activated receptors and retinoid X receptors in the adult rat CNS[J].Neuroscience,2004,123(1):131-145.
- [5] Aleshin S,Strokin M,Sergeeva M,et al.Peroxisome proliferator-activated receptor(PPAR)beta/delta,a possible nexus of PPARalpha- and PPARgamma-dependent molecular pathways in neurodegenerative diseases:Review and novel hypotheses[J].Neurochemistry Int,2013,63(4):322-330.
- [6] Aleshin S,Grabeklis S,Hanck T,et al.Peroxisome proliferator-activated receptor(PPAR)-gamma positively controls and PPARalpha negatively controls cyclooxygenase-2 expression in rat brain astrocytes through a convergence on PPARbeta/delta via mutual control of PPAR expression levels[J].Mol Pharmacol,2009,76(2):414-424.
- [7] Galuppo M,Di Paola R,Mazzon E,et al.Role of PPAR-delta in the development of zymosan-induced multiple organ failure:an experiment mice study[J].J Inflamm,2010(7):12.
- [8] Di-Poi N,Desvergne B,Michalik L,et al.Transcriptional repression of peroxisome proliferator-activated receptor beta/delta in murine keratinocytes by CCAAT/enhancer-binding proteins[J].J Biol Chem,2005,280(46):38700-38710.
- [9] Yin KJ,Deng Z,Hamblin M,et al.Vascular PPARdelta protects against stroke-induced brain injury[J].Arterioscler Thromb Vasc Biol,2011,31(3):574-581.
- [10] Paterniti I,Esposito E,Mazzon E,et al.Evidence for the role of peroxisome proliferator-activated receptor-beta/delta in the development of spinal cord injury[J].J Pharmacol Exp Ther,2010,333(2):465-477.
- [11] Kanakasabai S,Chearwae W,Walline CC,et al.Peroxisome proliferator-activated receptor delta agonists inhibit T helper type 1(Th1) and Th17 responses in experimental allergic encephalomyelitis[J].Immunology,2010,130(4):572-588.
- [12] Jiang X,Yang X,Han Y,et al.Transcription factor AP1 binds the functional region of the promoter and regulates gene expression of human PPARdelta in LoVo cell[J].Tumour Biol,2013,34(6):3619-3625.
- [13] Meissner M,Berlinski B,Doll M,et al.AP1-dependent repression of TGFalpha-mediated MMP9 upregulation by PPARdelta agonists in keratinocytes[J].Exp Dermatol,2011,20(5):425-429.
- [14] Pialat JB,Cho TH,Beuf O,et al.MRI monitoring of focal cerebral ischemia in peroxisome proliferator-activated receptor(PPAR)-deficient mice[J].NMR Biomed,2007,20(3):335-342.
- [15] Collino M,Aragno M,Mastrocola R,et al.Modulation of the oxidative stress and inflammatory response by PPAR-gamma agonists in the hippocampus of rats exposed to cerebral ischemia/reperfusion[J].Eur J Pharmacol,2006,530(1-2):70-80.
- [16] Wagner KR.Modeling intracerebral hemorrhage:glutamate,nuclear factor-kappa B signaling and cytokines[J].Stroke,2007,38(2s):753-758.
- [17] Zhou ML,Shi JX,Hang CH,et al.Potential contribution of nuclear factor-kappaB to cerebral vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage in rabbits[J].J Cereb Blood Flow Metab,2007,27(9):1583-1592.
- [18] Di Paola R,Esposito E,Mazzon E,et al.GW0742,a selective PPAR-beta/delta agonist,contributes to the resolution of inflammation after gut ischemia/reperfusion injury[J].J Leukoc Biol,2010,88(2):291-301.
- [19] Guo Z,Sun X,He Z,et al.Matrix metalloproteinase-9 potentiates early brain injury after subarachnoid hemorrhage[J].Neurol Res,2010,32(7):715-720.
- [20] Guo Z,Sun X,He Z,et al.Role of matrix metalloproteinase-9 in apoptosis of hippocampal neurons in rats during early brain injury after subarachnoid hemorrhage[J].Neurol Sci,2010,31(2):143-149.
- [21] 韩鑫.抑制 IKK/NF- κ B 信号通路在脊髓损伤中的作用及其机制的实验研究[D].大连:大连医科大学,2012.
- [22] Kalinin S,Richardson JC,Feinstein DL.A PPARdelta agonist reduces amyloid burden and brain inflammation in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease[J].Curr Alzheimer Res,2009,6(5):431-437.
- [23] Barroso E,del Valle J,Porquet D,et al.Tau hyperphosphorylation and increased BACE1 and RAGE levels in the cortex of PPARbeta/delta-null mice[J].Biochim Biophys Acta,2013,1832(8):1241-1248.
- [24] Defaux A,Zurich MG,Braissant O,et al.Effects of the PPAR-beta agonist GW501516 in an in vitro model of brain inflammation and antibody-induced demyelination[J].J Neuroinflammation,2009(6):15.
- [25] Dunn SE,Bhat R,Straus DS,et al.Peroxisome proliferator-activated receptor delta limits the expansion of pathogenic Th cells during central nervous system autoimmunity[J].J Exp Med,2010,207(8):1599-1608.

(责任编辑:关蕴良)