

过氧化物酶体增殖物激活受体与溃疡性结肠炎

周静平, 邓长生

周静平, 邓长生, 武汉大学中南医院消化内科 湖北省武汉市 430071
通讯作者: 周静平, 430071, 湖北省武汉市武昌东湖路 169 号, 武汉大学中南医院消化内科. jingping714@yahoo.com.cn
电话: 027-87331114
收稿日期: 2005-03-01 接受日期: 2005-03-21

摘要

过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptors, PPARs)是新近发现的一类核转录因子, 属 II 型核受体超家族, 被相应的配体激活后调节目的基因转录, 在脂代谢、糖代谢、细胞增殖分化等方面发挥作用. 近年来研究证实, PPARs 参与炎症及免疫反应的调节, 与溃疡性结肠炎关系密切, 其配体有望成为新一代治疗溃疡性结肠炎的药物.

周静平, 邓长生. 过氧化物酶体增殖物激活受体与溃疡性结肠炎. 世界华人消化杂志 2005;13(8):1011-1013
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/1011.asp>

0 引言

过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptors, PPARs)是一类配体激活的核转录因子, 属 II 型核受体超家族, 最初因未发现其相应配体而被称为孤儿受体(orphan receptor). 后续研究中证实, 该类受体可被不饱和脂肪酸、某些药物激活, 导致啮齿类动物肝脏过氧化物酶体数量和体积增加, 故而得名. PPARs 与相应配体激活后能调节目的基因转录, 在脂代谢、糖代谢、细胞增殖分化等方面发挥重要作用. 近年来有研究表明, PPARs 也参与炎症、免疫应答调控, 与某些炎症相关疾病如炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)、动脉粥样硬化(atherosclerosis)等发病机制密切相关. 溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是原因不明的大肠黏膜慢性炎症和溃疡病变, 是 IBD 的一种独立疾病, 大量实验证明^[1-4], PPARs 参与 UC 的发生发展; PPARs 激活剂可缓解实验动物 IBD 的症状, 显著改善组织学病变. 现就 PPARs 的结构、功能及与 UC 的关系综述如下.

1 PPARs 的分型分布与结构

1.1 分型分布 PPARs 主要存在三种亚型: PPAR α , PPAR β (PPAR δ , NUC-1, FAAR), PPAR γ , 不同的亚型由不同的基因编码并有其独特的表达分布^[5]; PPAR α 主要分布于心、肝、肾和骨骼肌与脂肪酸代谢有关; PPAR γ 由于启动子和拼接方式的不同, 又可分为 PPAR γ_1 、PPAR γ_2 、

PPAR γ_3 , 主要表达于脂肪组织、结肠、单核巨噬细胞、淋巴细胞及动脉粥样硬化斑块, 可促进脂质形成和脂肪细胞分化. PPAR β 分布广泛, 组织表达特异性不明显, 心、脑、结肠、脾及脂肪细胞, 内皮细胞均有表达其功能尚不清楚, 可能参与脂类代谢和少突神经胶质细胞成熟^[6], 还与血管炎症的调控有关.

1.2 结构 同其他核受体相似, PPARs 有四个功能域, 由六个结构域组成: (1) 非配体结合区, A/B 区组成, 包含 AF-1 (activation function 1), 在缺乏配体时发挥激活功能; (2) DNA 结合区 (DNA-binding domain, DBD), 由 C 区组成, PPARs 通过此结构域与靶基因特定 DNA 序列结合以调节其转录. 靶基因这段特定 DNA 序列称为过氧化物酶体增殖物反应元件 (peroxisome proliferator response elements, PPRE); (3) 配体结合区 (ligand binding domain, LBD), E/F 区组成; (4) 铰链区, 由 D 区组成, 联接 DBD 与 LBD, 许多核内因子与该区结合可影响 PPARs 转录活性.

2 PPARs 配体

PPARs 配体来源广泛, 根据来源不同分天然配体和合成配体, 他们在结构上有一个共同点—含羧基功能基团和一个疏水区. 天然配体主要来自饮食中的多不饱和脂肪酸 (亚油酸、亚麻酸)、花生四烯酸 (arachidonic acid, AA) 代谢产物. AA 经脂氧合酶途径的代谢产物如白三烯 (LTB₄) 是 PPAR α 天然配体, 激活 PPAR α 后促进脂类代谢; PPAR γ 天然配体是花生四烯酸经环氧合酶及部分脂氧合酶途径的代谢产物, 如 15-脱氧前列腺素 J₂ (15d-PGJ₂)、13-羟十八碳二烯醇 (13-HODE)、9-羟十八碳二烯醇 (9-HODE). 贝特类 (fibrate) 降脂药是 PPAR α 人工合成配体; 新型抗糖尿病药物噻唑烷酮 (TZD) 类如罗格列酮、曲格列酮被证实是 PPAR γ 的合成配体; 非甾体类抗炎药 (NSAID) 也可通过激活 PPAR γ 发挥抗炎作用^[7-8]. 丁酸盐是肠道细菌分解产生的一种短链脂肪酸, 是结肠上皮细胞的主要能量来源, 近有研究表明, 它是 PPAR γ 另一重要天然配体^[9], 通过激活 PPAR γ 维持结肠上皮细胞正常生理功能.

3 PPARs 与靶基因转录

PPARs 调节基因转录包括与维甲酸受体 (retinoid X receptor, RXR) 形成杂二聚体、被 PPARs 或 / 和 RXR 配体激活及与靶基因 PPPE 结合等系列过程, 辅助因子参与了 PPARs 转录活性的调节. 当无配体时, 核受体与辅

助抑制因子(co-repressor)结合,其转录活性被抑制;当配体与受体结合时,受体空间构象发生改变,与辅助抑制因子解离转而与辅助激活因子(co-activator)结合形成复合物,继而激活基因转录与表达.除了辅助因子影响PPARs的转录活性外,PPARs的化学修饰状态也决定了其转录活性^[10]. PPAR α 磷酸化后转录活性增强,而PPAR γ 磷酸化后其活性降低.

4 PPARs与炎症及免疫反应

LTB₄、PGJ₂分别是PPAR α 、PPAR γ 天然配体,同时也是重要的炎症递质,提示PPARs不仅在代谢而且在炎症调控方面发挥重要作用.PPAR α 被相应受体激活后可促进脂源性炎症递质降解,限制炎症反应的进展.PPAR α 基因敲除的小鼠与野生型小鼠相比,对LTB₄诱导的炎症反应持续时间延长,可能与LTB₄氧化降解减少有关^[11].大量体内体外实验表明PPAR γ 及其配体在不同细胞、分子水平上调节炎症及免疫应答.罗格列酮^[12-13]可降低脂多糖(LPS)、白介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)诱导的单核细胞、结肠上皮细胞分泌基质金属蛋白酶-9.单核巨噬细胞分化或激活状态与PPAR γ 表达有关,未受刺激时呈低水平表达,激活后呈高水平表达,被其配体激活后可抑制诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)、明胶酶B、清道夫受体等表达.Clark *et al*^[14]首次证实,在小鼠T_H细胞和新鲜分离的脾细胞上表达PPAR γ ,15d-PGJ₂及罗格列酮抑制T细胞分泌白介素-2(IL-2)并显著抑制抗原诱导的免疫应答和抗CD₃抗体介导的细胞增殖.Faveeuw *et al*^[15]证实小鼠树突状细胞也表达PPAR γ ,罗格列酮下调CD₄₀诱导的白介素-12(IL-12)分泌,限制T细胞向T_H1细胞分化,调节局部细胞免疫应答.PPAR γ 配体不仅可抑制炎症前递质,还可通过上调抗炎因子发挥免疫调节作用.15-PGJ₂除了抑制佛波醇乙脂(PMA)诱导THP-1细胞分泌白介素-1(IL-1)、白介素-6(IL-6)、TNF- α ,还上调白介素-1受体拮抗剂(IL-1Ra)水平^[16].动物实验中,PPAR γ 配体还可增加抗炎因子白介素-10(IL-10)表达^[17].

为证实PPAR γ 配体在体内同样具有抑制炎症作用,人们进行大量动物实验研究.小鼠肺炎模型中^[18],罗格列酮表现显著的抗炎效应,缓解局部炎症,炎细胞浸润减少,iNOS、环氧合酶2(COX-2)、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)及P-选择素表达降低;在缺血-再灌注所致的肠损伤模型中^[19],PPAR γ 激活剂BRL-49653抑制白细胞浸润,缓解肠组织损伤,PPAR γ 缺失杂合子(PPAR γ +/-)小鼠肠黏膜损伤比正常鼠(PPAR γ +/+)更重,表明PPAR γ 对肠黏膜可能有保护作用.最近一项研究表明^[4],PPAR δ 也具有免疫调节作用,激活后可抑制巨噬细胞分泌炎症前递质及致动脉粥样硬化性炎症,对心血管具有保护作用;还可与PPAR γ 共同调节CD₄⁺T细胞功能,维护正常胃肠道免疫功能.

5 PPARs调节免疫反应机制

关于PPARs抗炎分子机制目前还并不完全清楚.一些研究表明,PPARs激活干扰某些信号转导途径如NF- κ B、STAT和AP-1^[20-21].NF- κ B是细胞内一重要的核转录因子,能调节多种细胞因子、炎症递质、生物活性酶、化学趋化递质、黏附分子等表达,与炎症发生发展密切相关.细胞静息状态下,NF- κ B与I κ B抑制蛋白结合,其转录活性被抑制,当细胞受干扰素- γ (IFN- γ)、IL-1、TNF- α 、氧自由基、细菌、病毒、射线等刺激时,相关激酶被激活,I κ B磷酸化与NF- κ B解离,随后被胞内酶水解;NF- κ B从胞质移位到胞核,与靶基因特定作用元件- κ B序列结合,启动基因转录,细胞因子,炎症递质大量表达.I κ B磷酸化是NF- κ B转录活性增强的重要事件,PPAR γ 配体抑制免疫、炎症反应可能与抑制I κ B磷酸化有关.Su *et al*^[22]用免疫印迹显示,IL-1 β 作用CaCo-2细胞后,I κ B水平迅速降低,NF- κ B活性增强,同时用15-PGJ₂和IL-1 β 作用,PPAR γ 被激活,I κ B不减少,而IL-8产生明显受抑制.

6 PPARs与溃疡性结肠炎

溃疡性结肠炎(UC)又称慢性非特异性溃疡性结肠炎,系原因不明的大肠黏膜慢性炎症和溃疡性病变,其发生与遗传、环境、免疫及可能存在的微生物感染有关^[22].有研究表明,PPARs可能与该病发病机制有关.UC患者结肠黏膜PPAR γ mRNA和蛋白水平低于正常人,而外周血单核细胞PPAR γ 表达水平与正常人无显著差异.葡聚糖硫酸钠(DSS)诱导的小鼠结肠炎中,PPAR γ 激活剂BRL-49653明显缓解结肠炎症状^[1].另有实验证明^[3]罗格列酮、曲格列酮可减轻三硝基苯磺酸钠(TNBS)诱导的小鼠结肠炎,PPAR γ +/-杂合子小鼠对TNBS诱导的炎症表现更强的易感性,提示PPAR γ 在肠道黏膜免疫中起积极的保护作用.Katayama *et al*^[17]利用基因工程方法重建抗炎途径,将表达PPAR γ 腺病毒载体配以罗格列酮注入DSS诱导过的小鼠体内,不仅显著改善结肠炎症和肠黏膜损伤,而且上调PPAR γ 蛋白表达水平,降低ICAM-1、TNF- α 、COX-2的表达.Saubermann *et al*^[23]认为,PPAR γ 激活有助于下调Th₁细胞因子(INF- γ 、TNF- α),上调Th₂细胞因子(IL-4、IL-10),调节T细胞分化.然而也有学者认为,PPAR γ 配体在炎症反应初期有效,预防急性炎症的进展,而一旦炎症建立,配体效应可能下降^[24].丁酸盐作为结肠上皮细胞主要能量来源,其代谢水平的变化常常影响细胞的生理功能.UC患者常伴有丁酸盐氧化水平下降,细胞能量代谢受阻、功能障碍,黏膜完整性破坏,通透性增加.丁酸盐可上调CaCo-2细胞PPAR γ 表达,激活PPAR γ 后促进细胞分化并降低细胞旁通透性(paracellular permeability)^[9, 25].在二硝基苯磺酸钠(DNBS)诱导的小鼠结肠炎中,PPAR α 基因敲除的小鼠与野生型小鼠相比,便血和体重减轻程度更严重,而外源性PPAR α 配体

可减轻结肠炎症状^[26]. 共轭亚油酸(conjugated linoleic acid, CLA)可同时激活PPAR γ 、PPAR δ , 促进PPAR γ 辅助激活因子表达, 拮抗TNF- α 致炎作用并抑制NF- κ B活性^[4]. 在一项随机对照试验中, 罗格列酮治疗UC患者12 wk后, 27%达到临床缓解, 20%达内镜下缓解, 53%临床症状改善, 提示PPAR γ 配体作为治疗UC的一类新药具有潜在价值.

总之, PPARs不仅是重要的代谢调节因子, 而且在炎症、免疫反应中的重要作用中也受到越来越多的关注. PPAR γ 、PPAR δ 在结肠组织的高表达及其配体在UC中的抗炎效应为临床治疗提供了一条新思路. 尽管对于PPARs已有一定的了解, 但仍有相当的领域有待进一步探索, 比如PPAR γ 在UC患者肠黏膜中的异常表达是由遗传因素决定抑或后天因素造成; PPARs与NF- κ -B等信号转导分子间相互作用有哪些具体环节等. 相信对PPARs及其配体在炎症、免疫反应中作用机制的深入研究, 将有助于理解UC复杂的免疫学发病机理, 给临床治疗带来曙光.

8 参考文献

- Dubuquoy L, Jansson EA, Deeb S, Rakotobe S, Karoui M, Colombel JF, Auwerx J, Pettersson S, Desreumaux P. Impaired expression of peroxisome proliferator-activated receptor γ in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003;124:1265-1276
- Su CG, Wen XM, Bailey ST, Jiang W, Rangwala SM, Keibaugh SA, Flanagan A, Murthy S, Lazar MA, Wu GD. A novel therapy for colitis utilizing PPAR- γ ligands to inhibit the epithelial inflammatory response. *J Clin Invest* 1999;104:383-389
- Desreumaux P, Dubuquoy L, Nutten S, Peuchmaur M, Englaro W, Schooljans K, Derijard B, Desvergne B, Wahli W, Chambon P, Leibowitz MD, Colombel JF, Auwerx J. Attenuation of colon inflammation through activators of the Retinoid X Receptor(RXR)/Peroxisome Proliferator-activated Receptor γ (PPAR γ)heterodimer: a basis for new therapeutic strategies. *J Exp Med* 2001;193:827-838
- Bassaganya-Riera J, Reynolds K, Martino-Catt S, Cui YZ, Hennighausen L, Gonzalez F, Rohrer J, Benninghoff AU, Hontecillas R. Activation of PPAR γ and δ by conjugated linoleic acid mediates protection from experimental inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2004;127:777-791
- Auboeuf D, Rieusset J, Fajas L, Vallier P, Frering V, Riou JP, Staels B, Auwerx J, Laville M, Vidal H. Tissue distribution and quantification of the expression of mRNAs of peroxisome proliferator-activated receptors and liver X receptor- α in human. *Diabetes* 1997;46:1319-1327
- Gelman L, Fruchart LC, Auwerx J. An update on the mechanisms of action of the peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) and their roles in inflammation and cancer. *Cell Mol Life Sci* 1999;55:932-943
- Cipolla G, Crema F, Sacco S, Moro E, De Point F, Frigo G. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and inflammatory bowel disease: current perspectives. *Pharmacol Res* 2002;46:1-6
- Vamecq J, Latruffe N. Medical significance of peroxisome proliferator-activated receptors. *Lancet* 1999;354:141-148
- Kinoshita M, Suzuki Y, Saito Y. Butyrate reduces colonic paracellular permeability by enhancing PPAR γ activation. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;293:827-831
- Blanquart C, Barbier O, Fruchart JC, Staels B, Glineur C. Peroxisome proliferator-activated receptors: regulation of transcriptional activities and roles in inflammation. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003;85:267-273
- Devchand PR, Keller H, Peters JM, Vazquez M, Gonzalez FJ, Wahli W. The PPAR α -leukotriene B₄ pathway to inflammation control. *Nature* 1996;384:39-43
- Gan XD, Wong B, Wright SD, Cai TQ. Production of matrix metalloproteinase-9 in CaCo-2 cell in response to inflammatory stimuli. *J Interferon Cytokine Res* 2001;21:93-98
- Shu H, Wong B, Zhou G, Li Y, Berger J, Woods JW, Wright SD, Cai TQ. Activation of PPAR α or γ reduces secretion of matrix metalloproteinase 9 but not interleukin 8 from human monocytic THP-1 cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;267:345-349
- Clark RB, Bishop-Bailey D, Estrada-Hernandez T, Hla T, Puddington L, Padula SJ. The nuclear receptor PPAR γ and immunoregulation: PPAR γ mediates inhibition of helper T cell responses. *J Immunol* 2000;164:1364-1371
- Faveeuw C, Fougerey S, Angeli V, Fontaine J, Chinetti G, Gosset P, Delerive P, Maliszewski C, Capron M, Staels B, Moser M, Trottein F. Peroxisome proliferator-activated receptor γ activators inhibit interleukin-12 production in murine dendritic cells. *FEBS Lett* 2000;486:261-266
- Meier CA, Chicheportiche R, Juge-Aubry CE, Dreyer MG, Dayer JM. Regulation of the interleukin-1 receptor antagonist in THP-1 cells by ligands of the peroxisome proliferator-activated receptor γ . *Cytokine* 2002;18:320-328
- Katayama K, Wada K, Nakajima A, Mizuguchi H, Hayakawa T, Nakagawa S, Kadowaki T, Nafai R, Kamisaki Y, Blumaerg RS, Mayumi T. A novel PPAR γ gene therapy to control inflammation associated with inflammatory bowel disease in a murine model. *Gastroenterology* 2003;124:1315-1324
- Cuzzocrea S, Pisano B, Dugo L, Ianaro A, Maffia P, Patel NSA, Paola RD, Ialenti A, Genovese T, Chatterjee PK, Rosa MD, Caputi AP, Thiemermann C. Rosiglitazone, a ligand of the peroxisome proliferator-activated receptor- γ , reduces acute inflammation. *Eur J Pharmacol* 2004;483:79-93
- Nakajima A, Wada K, Miki H, Kubota N, Nakajima N, Terauchi Y, Ohnishi S, Saubermann LJ, Kadowaki T, Blumaerg RS, Nagai R, Matsushashi N. Endogenous PPAR γ mediates anti-inflammatory activity in murine ischemia-reperfusion injury. *Gastroenterology* 2001;120:460-469
- Chinetti G, Fruchart JC, Staels B. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): nuclear receptors at the crossroads between lipid metabolism and inflammation. *Inflamm Res* 2000;49:497-505
- Auwerx J. Nuclear receptors I. PPAR γ in the gastrointestinal tract: gain or pain? *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002;282:581-585
- 邓长生, 夏冰. 炎症性肠病. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 1998: 131-145
- Saubermann LJ, Nakajima A, Wada K, Zhao S, Terauchi Y, Kadowaki T, Aburatani H, Matsushashi N, Nagai R, Blumberg RS. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist ligands stimulate a Th2 cytokine response and prevent acute colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2002;8:330-339
- Wu GD. Is there a role for PPAR γ in IBD? Yes, no, maybe. *Gastroenterology* 2003;124:1538-1542
- Wachtershauser A, Loitsch SM, Stein J. PPAR- γ is selectively upregulated in Caco-2 cells by butyrate. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;272:380-385
- Cuzzocrea S, Di Paola R, Mazzon E, Genovese T, Muia C, Centorrino T, Caputi AP. Role of endogenous and exogenous ligands for the peroxisome proliferators activated receptors alpha(PPAR- α) in the development of inflammatory bowel disease in mice. *Lab Invest* 2004;84:1643-1654