

过氧化物酶体增植物激活受体 γ 与糖尿病肾病

黄洁丽, 原爱红* (同济大学附属同济医院肾脏科, 上海 200065)

[摘要] 过氧化物酶体增植物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR)属于核受体超家族成员,可分为三种亚型(PPAR α 、PPAR β/δ 、PPAR γ),PPAR γ 在脂肪形成、脂质代谢、胰岛素敏感性、炎症反应、动脉粥样硬化、血压调节等方面发挥重要作用,本文将就其与糖尿病肾病的关系作一综述。

[关键词] 糖尿病肾病;PPAR γ ;噻唑烷二酮类

[中图分类号] R 587.24 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2006)12-1372-03

Peroxisome proliferator-activated receptor-alpha and diabetic nephropathy

HUANG Jie-li, YUAN Ai-hong* (Department of Nephrology, Tongji Hospital, Tongji University, Shanghai 200065, China)

[ABSTRACT] Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR), a member of nuclear hormone receptor superfamily, has 3 subtypes, namely, PPAR α , PPAR β/δ , and PPAR γ ; among them PPAR γ plays an important role in adipogenesis, lipid metabolism, insulin sensitivity, inflammation, atherosclerosis, and blood pressure controlling. This article reviews the relationship between PPAR γ and diabetic nephropathy.

[KEY WORDS] diabetic nephropathies; PPAR gamma; thiazolidinediones

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2006, 27(12):1372-1374]

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病微血管并发症之一,随着糖尿病发病率的上升, DN已成为终末期肾病的主要病因,探讨其发病机制与防治方法具有重要的临床意义和社会意义。过氧化物酶体增植物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR)是核受体超家族中配体激活的转录因子之一,有3种亚型: PPAR α 、PPAR β/δ 、PPAR γ 。PPAR γ 在脂质代谢、胰岛素敏感性、炎症反应和血压调控等方面具有重要作用, PPAR γ 的突变或失活参与了DN的发生和发展, PPAR γ 激动剂可治疗DN。本文就PPAR γ 的分布、配体选择性和生理及病理作用作一回顾,并阐述PPAR γ 激动剂对DN的治疗作用。

1 PPAR γ 简介

PPARs是核受体超家族配体激活的转录因子之一。1990年, PPAR α 首次被Isseman和Green发现^[1]。1992年, Dreyer、Krey和Keller发现PPAR β/δ 和PPAR γ ^[2]。PPAR γ 在脂肪组织中高度表达,同时在输尿管、膀胱、小肠、肾、脾、肾上腺、心脏、肝脏、肺脏、脑及血管系统也有少量表达。在肾脏, PPAR γ 主要表达于髓质远端集合小管,在肾小球和肾脏微血管系统少量表达。在血管平滑肌细胞、内皮细胞、单核/巨噬细胞均有PPAR γ 表达,具有多种生理作用和病理生理学意义。人类PPAR γ 因其mRNA剪接方式和启动子不同可以再分为PPAR γ 1、PPAR γ 2、PPAR γ 3三种亚型^[3]。PPAR的活化有3种方式: PPAR的磷酸化状态调节、PPAR配体直接与PPAR结合、PPAR配体和/或热休克蛋白(hot shock protein, HSP)配体与HSP结合后与PPAR结合。

2 PPAR γ 的配体与调控

PPARs与视黄醇类X受体 α (retinoid X receptor α ,

RXR α)形成异二聚体。PPARs配体和(或)RXR α 配体激活PPAR: RXR α ,导致此异二聚体构象变化,继而与靶基因的过氧化物酶体增植物反应元件(peroxisome proliferator response element, PPRE)结合并调节基因转录。PPAR γ 的配体根据其来源分为内源性和外源性配体。内源性配体如前列腺素A、D、J及氧化低密度脂蛋白(OX-LDL)的代谢产物。胰岛素增敏剂噻唑烷二酮类化合物(TZDs)是最重要的外源性配体,包括罗格列酮(rosiglitazone)、曲格列酮(troglitazone)和吡格列酮(pioglitazone)。PPAR γ 有6个结构区A~F,组成转录活性域、PPRE结合域、转录活性调节域、配体结合域4个功能结构域^[4]。

3 PPAR γ 的主要生理、病理作用

PPAR γ 不仅在脂质代谢和葡萄糖代谢中起作用,而且在动脉粥样硬化、血管重塑、炎症等方面发挥多种作用。

3.1 脂肪形成 PPAR γ 在脂肪组织中含量丰富, PPAR γ 配体可以激活脂肪组织中多种靶基因表达如:脂肪酸结合蛋白、脂蛋白脂酶、脂肪酸转位酶、脂肪酸转运蛋白等。PPAR γ 失活导致机体脂肪明显减少, PPAR γ 活性增加则致严重肥胖。

3.2 胰岛素敏感性 Koh等^[5]发现TZD可通过提高外周血胰岛素活性和增强胰腺 β 细胞功能,预防有胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)的OLETF大鼠2型糖尿病的发病。

3.3 动脉粥样硬化 PPAR γ 几乎参与了动脉粥样硬化的所有病理过程,包括泡沫细胞的形成、炎症产生和细胞增殖。近期动物试验和临床研究表明TZD减轻动脉粥样硬化。TZD通过激活PPAR γ -LXR-ABCA1(ATP-binding cassette

[作者简介] 黄洁丽, 硕士生. E-mail: huangjieli2004@sina.com.cn

* Corresponding author. E-mail: aihongyuanxn00@yahoo.com.cn

transporter A1)途径,最终阻止泡沫细胞的形成。PPAR γ 可减轻单核细胞炎症反应,增加单核细胞凋亡,降低血管平滑肌细胞增殖^[6]。

3.4 血压调控 血管紧张素 II 诱导的高血压大鼠、人肾素/血管紧张素转基因小鼠、非胰岛素抵抗相关的一肾一夹高血压大鼠模型的研究显示,TZD 可以通过抑制内皮细胞产生血管收缩物质如内皮素和促进内皮产生血管舒张物质如一氧化氮和前列环素而降低血压^[7~9]。TZD 还能降低脂肪酸水平、阻断 L-型钙通道、调节血管活性肽产生如:C 型利钠肽、纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1),抑制血管平滑肌细胞增殖、迁移,进而抑制血管新生。

4 PPAR γ 对 DN 的治疗作用

在肾脏中,PPAR γ 主要表达于髓质远端集合小管,在肾小球和肾脏微血管中也有少量表达,生理状态下,PPAR γ 参与调节肾脏血流动力学和钠水转运。激动 PPAR γ 对 DN 的保护作用机制有以下四个方面:

4.1 降糖、抗增殖 PPAR γ 对 DN 的治疗作用,包括全身机制和肾脏局部机制。和其他降糖药包括二甲双胍、格列苯脲相比,TZD 可以控制 2 型糖尿病患者血糖并且减轻微量白蛋白尿^[10]。曲格列酮可以显著减少链脲佐菌素诱导的 1 型糖尿病和 Zucker2 型糖尿病小鼠的尿蛋白量,减少肾小球高灌注,改善系膜扩张,抑制肾小球细胞外基质蛋白(纤维粘连蛋白和 IV 型胶原)和 TGF β 1 的产生^[11]。Baylis 等^[12]报道罗格列酮减少肥胖的 2 型糖尿病小鼠的蛋白尿,纠正肾小球硬化和小管间质纤维化。吡格列酮可升高糖尿病大鼠肾小球细胞基质金属蛋白酶-2(MMP-2),减少 IV 型胶原^[13]。TZD 可降低 2 型糖尿病患者血浆 PAI-1 水平,下调肾小球 PAI-1,降低尿白蛋白排泄率(urinary albumin excretion, UAE)^[14]。有研究发现吡格列酮可显著降低早期 DN 患者 UAE^[15]。PPAR γ 激动剂也可以抑制高糖和 TGF β 诱导的系膜细胞 I 型胶原和纤维连接蛋白的产生^[16]。Asano 等^[17]研究表明 TZDs、15d-PGJ2 可显著抑制系膜细胞 α 平滑肌肌动蛋白产生,抑制系膜细胞去分化。激活 PPAR γ 可抑制高糖培养近端小管细胞株 HK2 细胞 AP-1 的表达增加,表明 PPAR γ 激动剂对 HK2 细胞有潜在的抗增殖的作用^[18]。

4.2 降低血压、改善内皮功能 PPAR γ 也可以通过调节血压保护肾脏,PPAR γ 激动剂可以降低 2 型糖尿病动物和患者的血压。Pistrosch 等^[10]首次报道了罗格列酮对 2 型糖尿病患者肾脏血流动力学和内皮细胞的影响,罗格列酮可以改善肾小球高滤过、肾脏内皮细胞功能以及早期 DN 的微量白蛋白尿。罗格列酮组尿蛋白减少 60%,UAE 的降低和肾小球滤过率呈正相关;内皮细胞功能改善,NO 生物利用度增加,从而降低肾小球毛细血管内压和滤过分数。与联合使用格列本脲和二甲双胍治疗 2 型糖尿病相比,罗格列酮和二甲双胍联用能更显著降低微量白蛋白尿(22.8% vs 7.1%, $P < 0.001$)和显著降低 24 h 舒张压和收缩压^[19]。Diep 等^[9]在血管紧张素 II 灌注大鼠中,发现罗格列酮和吡格列酮可通过降低血管紧张素 II 受体 1 的表达而降低血压,从而减少肾小球高滤过,延缓 DN 的进展。PPAR γ 还可以减少胰岛素

抵抗、促进促血管舒张物质如前列腺素和 NO 的产生直接扩血管、调节髓质集合管的水钠吸收。

4.3 调节血脂 脂质积聚是脂质介导的肾小球和肾小管间质损伤的基本特征。糖尿病患者血三酰甘油增加,而降解三酰甘油的脂蛋白脂酶活性减弱,根据有无 DN 对 2 型糖尿病患者进行分组研究发现^[20],脂蛋白脂酶(lipoprotein lipase, LPL)S477X、载脂蛋白 E(apolipoprotein E, APOE)外显子 4 和 apoC3-455T> C 的基因多态性可以影响 DN 的发病,DN 患者 LPL S477X 和 APOE 外显子 4 ϵ 3 的阳性率显著下降,apoC3-455T> C 在是否患有 DN 的人群中无明显差异,但是 LPL S477X+、APOE 外显子 4 ϵ 3/ ϵ 3 和 apoC3 CC 三种基因两两组合后均对 DN 具有保护作用。瘦素是肥胖基因的表达产物,由脂肪组织分泌后作用于下丘脑受体,下调神经肽 Y 的分泌,抑制脂肪合成。瘦素受体失功能突变的 FVB-Lepr(db)小鼠或 FVB(db/db)小鼠会发生严重的 DN,包括肾小球硬化、小管间质纤维化和蛋白尿增多,机制为肾脏的固醇调节元件结合蛋白-1、固醇调节元件结合蛋白-2、乙酰辅酶 A 羧化酶和 HMGCoA 还原酶的表达增加,使肾脏三酰甘油和胆固醇的含量增加^[21]。在 DN 患者的随访研究中发现,血清三酰甘油升高促进 DN 的进展^[22]。肝 X 受体 α (liver X receptor α , LXR α)是细胞内固醇感受器,可以调节有关胆固醇吸收、分泌、代谢和出胞。LXR α mRNA 在肾组织中广泛分布。TZD 可以使巨噬细胞 LXR α 的表达增加,巨噬细胞释放胆固醇增多,研究发现^[23] TZD 可以使肾小球 LXR α 的表达增加,TZD 通过 PPAR γ 激动 LXR α ,增加系膜细胞基础水平和载脂蛋白 A1 介导的胆固醇释放,增加 LXR α 靶基因 ABCA1 的启动子活性,促进胆固醇的释放。

4.4 抑制炎症因子,减少氧化应激 PPAR γ 的另一个重要的肾脏保护机制和炎症有关。炎症反应参与了 DN 的发生和发展,PPAR γ 高表达后具有抗炎和抗纤维化的作用^[24]。罗格列酮可降低巨噬细胞中 IL-1、TNF- α 、ICAM-1、VCAM-1 表达^[25]。TZD 可通过降低系膜细胞中 NF- κ B 激活和 MCP-1 产生机制,既可抑制 IL-1 介导的 IL-6 和 TNF- α 的表达增加,又可抑制延伸诱导的单核细胞趋化活性的增加^[26]。吡格列酮可分别抑制 LDL 及高糖刺激的肾小管上皮细胞中 MCP-1 增加^[18]。TZDs 也可减低 2 型糖尿病和 2 型 DN 患者血浆中血管炎症标记物 CRP、TNF- α 和 IL-6 水平而延缓 DN 进程^[27,28]。

氧化应激与炎症反应密切关联。高糖、胰岛素抵抗可导致氧化应激,氧化应激进一步加重高血糖、胰岛素抵抗,早期 DN 及显性 DN 患者中氧化应激发生率升高^[29,30]。体外研究发现^[31],抗氧化剂亚硒酸钠对模拟糖尿病状态下的肾小球系膜细胞具有保护作用,而且这种保护作用与亚硒酸钠上调 PPAR γ 的表达有关。改善高糖和胰岛素抵抗与抑制过氧化应激之间可相互促进,两方面协同对 DN 有保护作用。TZD 在降糖、提高胰岛素敏感性、降低糖尿病肾脏、肝脏氧化应激水平方面均有效^[32]。

总之,PPAR γ 激活既可以通过直接作用于肾脏改善肾小球灌注,减少尿蛋白排泄,减少肾小球、肾小管间质细胞外基质的合成,促进其降解,也可以通过提高胰岛素敏感性调

节血糖、降压、调节血脂、抗炎、抗氧化而发挥肾脏保护作用。目前 PPAR γ 的激动剂已用于临床治疗 ON, 其肾脏保护作用及机制尚需进一步深入研究。

[参考文献]

- [1] Issemann I, Green S. Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators [J]. *Nature*, 1990, 347: 645-650.
- [2] Dreyer C, Krey G, Keller H, et al. Control of the peroxisomal β -oxidation pathway by a novel family of nuclear hormone receptors [J]. *Cell*, 1992, 68: 879-887.
- [3] Fajas L, Auboeuf D, Raspé E, et al. The organization, promoter analysis, and expression of the human PPAR γ gene [J]. *J Biol Chem*, 1997, 272: 18779-18789.
- [4] Moras D, Gronemeyer H. The nuclear receptor ligand-binding domain: structure and function [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 1998, 10: 384-391.
- [5] Koh EH, Kim MS, Park JY, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) α activation prevents diabetes in OLETF rats: comparison with PPAR γ activation [J]. *Diabetes*, 2003, 52: 2331-2337.
- [6] Law RE, Goetze S, Xi XP, et al. Expression and function of PPAR γ in rat and human vascular smooth muscle cells [J]. *Circulation*, 2000, 101: 1311-1318.
- [7] Zhang HY, Reddy SR, Kotchen TA. Antihypertensive effect of pioglitazone is not invariably associated with increased insulin sensitivity [J]. *Hypertension*, 1994, 24: 106-110.
- [8] Ryan MJ, Didion SP, Mathur S, et al. PPAR γ agonist rosiglitazone improves vascular function and lowers blood pressure in hypertensive transgenic mice [J]. *Hypertension*, 2004, 43: 661-666.
- [9] Diep QN, El Mabrouk M, Cohn JS, et al. Structure, endothelial function, cell growth, and inflammation in blood vessels of angiotensin II-infused rats: Role of peroxisome proliferator-activated receptor- γ [J]. *Circulation*, 2002, 105: 2296-2302.
- [10] Pistrosch F, Herbrig K, Kindel B, et al. Rosiglitazone improves glomerular hyperfiltration, renal endothelial dysfunction, and microalbuminuria of incipient diabetic nephropathy in patients [J]. *Diabetes*, 2005, 54: 2206-2211.
- [11] McCarthy KJ, Routh RE, Shaw W, et al. Troglitazone halts diabetic glomerulosclerosis by blockade of mesangial expansion [J]. *Kidney Int*, 2000, 58: 2341-2350.
- [12] Baylis C, Atzpodien EA, Freshour G, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor γ agonist provides superior renal protection versus angiotensin-converting enzyme inhibition in a rat model of type 2 diabetes with obesity [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2003, 307: 854-860.
- [13] Dong FQ, Li H, Cai WM, et al. Effects of pioglitazone on expressions of matrix metalloproteinases 2 and 9 in kidneys of diabetic rats [J]. *Chin Med J*, 2004, 117: 1040-1044.
- [14] Derosa G, Cicero AFG, Gaddi A, et al. A comparison of the effects pioglitazone and rosiglitazone combined with glimepiride on prothrombotic state in type 2 diabetic patients with the metabolic syndrome [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2005, 69: 5-13.
- [15] 郝建平, 赵青, 颜文盛, 等. 吡格列酮治疗早期糖尿病肾病的临床观察 [J]. *实用医学杂志*, 2004, 20: 704-725.
- [16] Zheng F, Fornoni A, Elliot SJ, et al. Upregulation of type I collagen by TGF- β in mesangial cells is blocked by PPAR γ activation [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2002, 282: F639-F648.
- [17] Asano T, Wakisaka M, Yoshinari M, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) express in rat mesangial cells and PPAR γ agonists modulate its differentiation [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2000, 1497: 148-154.
- [18] Panchapakesan U, Pollock CA, Chen XM. The effect of high glucose and PPAR- γ agonists on PPAR- γ expression and function in HK-2 cells [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2004, 287: F528-F534.
- [19] Bakris GL, Ruilope LM, McMorn SO, et al. Rosiglitazone reduces microalbuminuria and blood pressure independently of glycemia in type 2 diabetes patients with microalbuminuria [J]. *J Hypertens*, 2006, 24: 2047-2055.
- [20] Ng MCY, Baum L, So WY, et al. Association of lipoprotein lipase S447X, apolipoprotein E exon 4, and apoC3 -455T>C polymorphisms on the susceptibility to diabetic nephropathy [J]. *Clin Genet*, 2006, 70: 20-28.
- [21] Wang Z, Jiang T, Li J, et al. Regulation of renal lipid metabolism, lipid accumulation, and glomerulosclerosis in FVBdb/db mice with type 2 diabetes [J]. *Diabetes*, 2005, 54: 2328-2335.
- [22] Kim DM, Ahn CW, Park JS, et al. An implication of hypertriglyceridemia in the progression of diabetic nephropathy in metabolically obese, normal weight patients with type 2 diabetes mellitus in Korea [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2004, 66 (Suppl 1): S169-S172.
- [23] Wu J, Zhang Y, Wang N, et al. Liver X receptor- α mediates cholesterol efflux in glomerular mesangial cells [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2004, 287: F886-F895.
- [24] 林沁, 顾勇, 林善敏. 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 对 TNF α 诱导的肾脏内髓集合管上皮细胞损伤的保护作用 [J]. *第二军医大学学报*, 2006, 27: 599-602.
- [25] Lee S, Kim W, Kang KP, et al. Agonist of peroxisome proliferator-activated receptor- γ , rosiglitazone, reduces renal injury and dysfunction in a murine sepsis model [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2005, 20: 1057-1065.
- [26] Gruden G, Setti G, Hayward A, et al. Mechanical stretch induces monocyte chemoattractant activity via an NF- κ B-dependent monocyte chemoattractant protein-1-mediated pathway in human mesangial cells: inhibition by rosiglitazone [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16: 688-696.
- [27] 孔宪如, 董吉祥, 徐志刚, 等. 吡格列酮对 2 型糖尿病炎症标志物的影响 [J]. *江苏医药*, 2004, 30: 674-675.
- [28] 蔡文玮, 朱健. 马来酸罗格列酮对合并糖尿病的冠心病患者部分炎症指标的影响 [J]. *中国临床保健杂志*, 2005, 8: 484-485.
- [29] Yaqoob M, McClelland P, Patrik AW, et al. Evidence of oxidant injury and tubular damage in early diabetic nephropathy [J]. *QJM*, 1994, 87: 601-607.
- [30] Oberg BP, McMennamin E, Lucas FL, et al. Increased prevalence of oxidant stress and inflammation in patients with moderate to severe chronic kidney disease [J]. *Kidney Int*, 2004, 65: 1009-1016.
- [31] 魏倩萍, 邓华聪, 赵劫. 亚硒酸钠对大鼠肾小球系膜细胞表达 p38 丝裂原活化蛋白激酶和过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 的影响 [J]. *第二军医大学学报*, 2006, 27: 594-598.
- [32] Gumieniczek A. Effects of the new thiazolidinedione pioglitazone on development of oxidative stress in liver and kidney of diabetic rabbits [J]. *Life Sci*, 2003, 74: 553-562.

[收稿日期] 2006-08-25

[修回日期] 2006-11-20

[本文编辑] 孙岩