

DOI:10.3724/SP.J.1008.2015.00983

• 综述 •

过氧化物酶体增植物激活受体在人胎盘中的表达及其作用

何平¹, 王映琳², 倪鑫^{1*}

1. 第二军医大学基础医学部生理学教研室, 上海 200433
2. 第二军医大学研究生管理大队七队, 上海 200433

[摘要] 妊娠期间胎盘高表达过氧化物酶体增植物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptors, PPARs),但其生理作用尚不明确。本文从 PPARs 结构特点、作用机制、在人胎盘中的分布和功能,以及与病理性妊娠可能关系等方面进行综述,以揭示 PPARs 在人胎盘胎儿发育、妊娠维持和分娩启动等过程中起重要作用。

[关键词] 过氧化物酶体增植物激活受体;胎盘;胎儿发育;妊娠;分娩

[中图分类号] R 339.22 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2015)09-0983-05

Peroxisome proliferator activated receptors in human placenta: expression and function

HE Ping¹, WANG Yi-lin², NI Xin^{1*}

1. Department of Physiology, College of Basic Medical Sciences, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China
2. The 7th Team of Graduate Student Administration Brigade, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

[Abstract] Although it has been demonstrated that peroxisome proliferator activated receptors (PPARs) are abundant in human placenta during pregnancy, the physiological function of PPARs is still not clear. This review focused on the PPARs structural features, action mechanism, distribution and function in the human placenta, and the possible relationship with pathological pregnancy, so as to reveal the role of PPARs in placenta and fetal development, pregnancy-maintenance and the start of labor.

[Key words] peroxisome proliferator-activated receptors; placenta; fetal development; pregnancy; parturition

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2015, 36(9):983-987]

过氧化物酶体增植物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptors, PPARs)属于核受体超家族,包括 PPAR α 、PPAR β (也称为 PPAR δ)、PPAR γ 3 个亚型,参与调控体内脂质和葡萄糖代谢、炎症反应、细胞增殖分化及血管发生等过程,并与胰岛素的敏感性密切相关^[1]。研究表明,妊娠期间宫内组织(包括胎盘胎膜)高表达 PPARs 各亚型,并参与滋养层细胞分化、脂质代谢和血管生成等过程^[2-3]。本文从 PPARs 的结构特点、作用机制及其在人胎盘中的表达、功能等方面进行综述,以揭示 PPARs 在病理性妊娠中潜在的治疗作用。

1 PPARs 结构特点和作用机制

PPARs 基因含有 6 个外显子,其中 4 个为主要

编码区域,相对分子质量为 49 000~50 000^[3-4]。PPARs 氨基酸序列含有 5 个区域:A/B、C、D、E 和 F。其中 A/B 即 N 端含有配体非依赖性激活区(AF-1),可与各种辅助因子产生相互作用。E/F 区即 C 端是配体结合区(ligand binding domain, LBD),含有配体依赖性转录激活功能区(AF-2);C 区是 DNA 结合区域(DNA binding domain, DBD),该区域高度保守,由特异性锌指结构组成,参与 PPARs 和视黄酸类受体(retinoid X receptor, RXR)形成异源二聚体的过程,并识别、结合 DNA 上 PPAR 反应元件(PPAR response element, PPRE),进而调节靶基因转录。D 区又称铰链区,该区高度保守,连接 DBD 和 LBD,参与核定位过程。其中 DBD 和 LBD 为 PPARs 配体调节活化所必需结构

[收稿日期] 2015-01-11 **[接受日期]** 2015-07-11

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(31371175)。Supported by National Natural Science Foundation of China(31371175)。

[作者简介] 何平,博士,副教授,硕士生导师。E-mail: 1951212943@qq.com

* 通信作者 (Corresponding author)。Tel: 021-81870981, E-mail: nixinsmmu@hotmail.com

域,且DBD比LBD具有更高的保守性。相比而言,PPARs LBD区比其他核受体口袋区大,使得PPARs能与很多结构不同的天然配体或合成配体相互作用,从而使PPARs激活后作用更为复杂、更为多样化^[5]。

PPARs与配体结合后,和RXR结合形成功能性转录单位——PPARs/RXR异源二聚体,进而与靶基因启动子区PPRE结合、调控靶基因转录。研究表明,无论PPARs配体还是RXR配体均可激活PPAR/RXR异源二聚体,因此二者可产生协同效应。最终PPARs是诱导还是抑制靶基因转录则取决于PPARs/RXR异源二聚体偶联的共调节因子,如与共抑制因子(如nuclear hormone receptor co-repressor即NcoR、silencing mediator for retinoic acid receptor and thyroid-hormone receptor即SMRT)结合则抑制靶基因转录,而如招募共激活因子(如PRIP/RAP250、PGC-1、SRC-1),进而与共调节因子(如CREB-结合蛋白CBP/p300)结合,则激活靶基因转录。所以PPARs调控靶基因的环节非常复杂,包括与配体的结合、一系列共调节因子参与的级联反应^[4]。研究显示,配体激活核受体还可以通过不依赖异源二聚体的途径直接与PPRE结合,调控靶基因的表达^[6]。另外,PPARs还可与其他核因子如NF- κ B、AP-1和C/EBP(CCAAT/enhancer binding proteins)结合发挥抗炎效应,如PPAR β 通过PI3K/Akt依赖途径参与巨大细胞分化过程。而且PPAR α 还可通过与NF- κ B p65亚单位相互作用抑制PPRE缺如的靶基因转录^[5]。

总之,PPARs调控靶基因表达的机制非常复杂,包括与配体的结合及其他核受体、转录因子、共激活因子、共抑制因子等的参与和相互作用。

2 PPARs在人胎盘中的分布和作用

现已证实PPARs 3个亚型主要表达于人胎盘绒毛滋养层、绒毛外滋养层、滋养层细胞的分化区及血管周围,体外培养的滋养层细胞和合体滋养层细胞也检测到PPARs的表达。PPAR α 和PPAR β 主要表达于胎盘绒毛滋养层,尤其是合体滋养层。妊娠早期,PPAR γ 主要表达在具有侵蚀能力的合体滋养层细胞,妊娠中期则主要表达在固定绒毛柱和细胞滋养层,而妊娠晚期主要定位于绒毛外细胞滋养

层和绒毛合体滋养层,参与胚泡着床、胚胎营养供应、维持妊娠和分娩等妊娠过程^[7]。

2.1 参与细胞分化、侵蚀 研究表明,PPAR γ 调节绒毛滋养层的分化,如曲格列酮促进细胞滋养层细胞分化为合体滋养层细胞,而PPAR γ 天然配体15-Deoxy- Δ (12,14) Prostaglandin J₂(即15dPGJ₂)作用则与之相反并促使滋养层凋亡^[8]。以上结果提示不同配体与同一种PPARs亚型结合位点或招募的共调节因子可能有所不同,从而对同一个靶基因产生不同甚至相反的调节效应。多种细胞如脂肪细胞、巨噬细胞等的分化伴有PPAR γ 表达的增加,而胎盘细胞滋养层细胞和合体滋养层细胞之间PPAR γ 的表达量无显著差异^[9]。由此推测PPAR γ 诱使细胞滋养层细胞分化并非是PPAR γ 表达增加所致,而可能是通过上调人绒毛膜促性腺素(human chorionic gonadotrophin,hCG)的表达和分泌,后者通过自分泌方式进而促进滋养层细胞的分化、合体滋养层细胞的形成^[10]。另外,PPAR γ 抑制子宫内膜血管生成因子(VEGF)的合成,由此影响胚胎早期血管化过程而参与胚胎植入过程^[11]。研究发现,PPAR γ 激动剂抑制体外培养滋养层细胞的侵蚀,而拮抗剂促进侵蚀、并能逆转激动剂的作用^[12]。因此PPAR γ 促进滋养层细胞侵蚀子宫内膜和胎盘血管网络的形成过程。若PPAR γ 表达缺失则影响滋养层细胞的分化和胎盘的血管化,致胎盘发育障碍、胎儿死亡^[13]。以上研究结果提示,PPAR γ 在细胞滋养层分化、侵蚀和胎盘的血管化中发挥重要作用。而关于PPAR α 和PPAR β 在细胞分化和侵蚀过程中的作用尚不清楚。

2.2 调节营养物质转运和代谢 妊娠期间,通过胎盘将脂肪酸由母体循环转运至胎儿循环,这对于胎儿的发育是至关重要的。脂肪酸在胎盘中的转运过程受到诸多因素的调节,其中包括PPARs各亚型的作用及其表达水平和作用的平衡。与在脂肪细胞相似:PPAR γ 促进滋养层细胞储存脂质,而PPAR α 则作用相反——增强脂质利用过程。PPAR γ 促进脂滴相关蛋白adipophilin和脂肪酸转运蛋白(FATP)的表达,从而利于滋养层细胞摄取脂肪酸和中性脂肪酸在合体滋养层的聚集^[14],同时调节滋养层细胞表达和分泌人胎盘催乳素,后者通过脂解作用提高游离脂肪酸、甘油浓度,

并抑制滋养层细胞对葡萄糖的摄取,参与调控葡萄糖向胎盘和胎儿的转运过程,使脂肪酸成为胎儿蛋白质合成的主要来源。PPARs 还通过调节滋养层细胞瘦素、人胎盘生长激素等表达在胎儿脂肪酸、葡萄糖、蛋白质等物质转运和合成方面发挥重要作用^[6]。

2.3 调控妊娠维持和分娩启动过程 PPAR γ 参与子宫静息状态的维持和分娩的启动等过程。如前所述,PPAR γ 可能上调细胞滋养层细胞 hCG 的表达和分泌^[10],后者通过自分泌方式进而促进滋养层细胞的分化、合体滋养层细胞的形成,而且 hCG 还可维持月经黄体寿命,使月经黄体增大成为妊娠黄体,增加甾类激素的分泌以维持妊娠,同时促进雄激素芳香化转化为雌激素、刺激孕酮的生成以维持妊娠。另外,PPAR γ 还可以调节滋养层细胞表达和分泌人胎盘催乳素,抑制母体对胎儿的排斥作用以维持妊娠。众所周知,正常妊娠是一个生理性炎症状态,妊娠末期致炎趋化因子和细胞因子增加,促进子宫收缩和分娩启动。PPAR γ 通过下调炎症细胞因子和前列腺素合成酶(又称环氧合酶, COX-2)的表达,减少内皮炎症和损伤,维持妊娠期间子宫的静息状态。因此 PPAR γ 表达高时,胎盘以抗炎作用为主。PPAR γ 天然配体(如 15dPGJ₂)和合成配体(如 troglitazone)通过抑制炎症反应降低基础和脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的胎盘、羊膜前列腺素的生成,利于妊娠的维持。而分娩启动胎盘时胎膜 PPAR γ 表达降低、COX-2 表达增加,致使局部前列腺素浓度增加,诱发子宫收缩和分娩启动过程^[15]。

最近 He 等^[16] 研究显示,PPARs 3 个亚型均促进绒毛膜滋养层细胞前列腺素代谢酶(NAD-dependent 15-hydroxy prostaglandin, PGDH)的表达和活性。与足月未临产绒毛膜相比,足月临产绒毛膜 PPARs 3 个亚型均显著降低,早产者绒毛膜 PPARs 的表达进一步减少;且足月未临产绒毛膜 PPARs 的表达与 PGDH 的表达呈正相关,提示 PPARs 在人妊娠维持和分娩启动过程中发挥着重要的调节作用。

此外,流行病学研究证实,临床上正常足月临产者胎盘、胎膜 PPAR α 表达和 DNA 结合活性低于未临产者,而胎盘、胎膜 PPAR β 的表达显著高于未临

产者^[17],提示 PPAR α 、PPAR β 参与妊娠的维持和分娩启动过程。PPAR α 通过激活 Th2 细胞因子参与妊娠的维持。PPAR β 主要参与妊娠初期、中期胎盘功能的发挥,到妊娠晚期胎盘 PPAR β 的表达及功能下降。如前所述,PPARs 各亚型主要是通过与其 RXR 形成异源二聚体发挥调节作用,所以 PPARs 各个亚型竞争性与 RXR 结合。那么,PPARs 各亚型激活和作用的发挥不仅取决于自身的相对丰度和与 RXR 的亲和力,还与可结合 RXR 的丰度密切相关。所以妊娠晚期 PPAR β 表达的降低,有利于 RXR 与 PPAR α 或 PPAR γ 结合,益于 PPAR α 和 PPAR γ 功能的发挥。Julan 等^[18] 和 He 等^[19] 分别发现 PPAR β 下调、PPAR γ 上调糖皮质激素 II 型代谢酶(11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2, 11 β -HSD2)的表达和酶活性,后者在妊娠期间起着胎盘功能性屏障作用,以维持胎儿发育所需的适宜的糖皮质激素环境。以上研究结果说明,妊娠期间 PPARs 可通过调控激素、细胞因子的水平和酶的表达与活性等多种途径参与妊娠和胎儿发育过程。

总之,PPARs 3 个亚型在人胎盘中高表达,参与胚泡植入、滋养层侵蚀、滋养层的分化、胎盘血管网络的形成等胎儿胎盘发育过程,在妊娠期间和分娩过程中起着非常重要的作用。

3 PPARs 与常见病理性妊娠的关系

如前所述,妊娠期间胎盘 PPARs 在胚泡植入、胎盘胎儿发育和分娩过程中起着重要作用,机体代谢产物、药物或饮食成分等可作为 PPARs 配体参与妊娠期生理功能的调节过程。正常妊娠过程伴随着脂质和葡萄糖代谢的变化,如果脂质和葡萄糖代谢失常可导致 PPARs 系统激活和功能异常,可能导致胎盘及胎儿发育异常,如临床上常见的妊娠期特异性并发症如妊娠期高血压疾病(pregnancy-induced hypertension, PIH)和妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)的发生发展与之密切相关。已有研究报道 PPAR β/δ 和 PPAR γ 的表达在宫内发育迟缓、GDM 和 PE 患者胎盘中表达异常^[20]。

PIH 是妊娠 20 周后发生的高血压、蛋白尿为特征的妊娠相关性疾病。研究发现 PIH 患者滋养层过氧化作用增强、PPAR γ 特异性配体 15HETE 生成增加^[21],即 PPARs 天然配体增多。同时研究显

示,怀孕女性血清中 PPARs 激活因子浓度显著高于未孕者^[22],推测是为了适应妊娠期脂质和葡萄糖的负荷量,而 PIH 患者较正常孕者有所减少,不能满足脂肪和葡萄糖的运输和代谢,这也可部分解释为什么 PIH 多伴有胎儿宫内发育迟缓。

PIH 发病原因尚不清楚,目前认为 PIH 病理发病过程经过两个阶段:第一个阶段是滋养层的侵蚀受阻和子宫螺旋小动脉重铸不足;第二个阶段是破坏的胎盘释放一些因子通过循环系统刺激母体血管内皮细胞产生炎症免疫过度激活。如前文所述,PPAR γ 可能通过上调细胞滋养层细胞 hCG 的表达和分泌来促进胚泡细胞滋养层分化、侵蚀和胎盘的血管化,从而防止 PIH 发病第一阶段。妊娠期大部分时间循环中自由脂肪酸水平在正常范围,而妊娠最后几周则急剧增加,而到了足月又骤然降低^[17],提示妊娠期间 PPARs 配体(脂肪酸)的质和量在体内受到精细调节,以使 PPARs 系统发挥正常生理功能。正常妊娠是一个生理性炎性状态,若细胞因子 IL-1 β 、TNF α 等生成异常增多,则影响孕妇前列腺素和脂肪酸的代谢,后两者代谢产物是 PPARs 重要的内源性配体,最终会引起机体 PPARs 系统功能的异常。事实的确如此,临床发现 PIH 患者不仅在临床症状出现前血循环脂肪酸水平显著升高、PPARs 共激活因子显著减少、PPARs 转录活性降低,而且 PGF_{2 α} 含量显著增高^[23]。PGF_{2 α} 是氧化应激的标记物之一,提示 PIH 患者处于氧化应激、炎症反应过度状态,导致机体 PPARs 系统功能异常、hCG 合成减少,进而影响滋养细胞分化和侵蚀、血管的形成、营养物质运输等过程,从而可能与 PIH 发生的病理过程密切相关。

GDM 指的是妊娠期出现的任何程度的葡萄糖耐受,不仅是 β 细胞功能缺陷,还多伴有胰岛素抵抗。现在妊娠期肥胖、糖尿病的发生率不断增加,研究发现在以上情况下常伴有合体滋养层、细胞滋养层、滋养层基底膜和胎儿血管异常等变化^[20]。正常妊娠期间,母体脂质、葡萄糖的代谢受到多种因素的调控,PPARs 系统在其中起着重要的作用。发育中的胎儿主要利用葡萄糖作为能量来源,依赖于母体持续提供能源物质——葡萄糖。由于胎儿对葡萄糖的持续需求,导致正常妊娠经常性的低血糖和餐后高血糖。与正常妊娠相比,GDM 患者胎盘中

PPARs 的天然配体 15dPGJ2 减少^[24],导致 PPARs 功能发生异常,可能与 GDM 病理过程密切相关。传统治疗糖尿病药物如罗格列酮即为 PPAR γ 激动剂,但是对于 GDM 的治疗因其发病机制不同于一般糖尿病,又需兼顾妊娠、胎儿发育的特殊需求,对于 PPARs 作为靶点治疗 GDM 还需进一步的基础研究及临床试验。

综上所述,PPARs 参与人妊娠期间滋养层细胞分化与侵蚀、胎盘的发育及妊娠维持和分娩启动等过程,与某些妊娠特异性疾病亦密切相关,PPARs 有望成为防治 PIH、GDM 及早产等妊娠特异性疾病的药物靶点。因此,关于 PPARs 系统在妊娠期间的表达、作用及其调节等值得深入研究。

[参考文献]

- [1] Rizzo G, Fiorucci S. PPARs and other nuclear receptors in inflammation [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2006, 6: 421-427.
- [2] Margeli A, Kouraklis G, Theocharis S. Peroxisome proliferator activated receptor-gamma (PPAR-gamma) ligands and angiogenesis [J]. *Angiogenesis*, 2003, 6: 165-169.
- [3] Schaiff W T, Barak Y, Sadovsky Y. The pleiotropic function of PPAR gamma in the placenta [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2006, 249(1-2): 10-15.
- [4] Sher T, Yi H F, McBride O W, Gonzalez F J. cDNA cloning, chromosomal mapping, and functional characterization of the human peroxisome proliferator activated receptor [J]. *Biochemistry*, 1993, 32: 5598-5604.
- [5] Holness M J, Greenwood G K, Smith N D, Sugden M C. Peroxisome proliferator-activated receptor-alpha and glucocorticoids interactively regulate insulin secretion during pregnancy [J]. *Diabetes*, 2006, 55: 3501-3508.
- [6] Fournier T, Tsatsaris V, Handschuh K, Evain-Brion D. PPARs and the placenta [J]. *Placenta*, 2007, 28(2-3): 65-76.
- [7] Nadra K, Quignodon L, Sardella C, Joye E, Mucciolo A, Chrast R, et al. PPARgamma in placental angiogenesis [J]. *Endocrinology*, 2010, 151: 4969-4981.
- [8] Capobianco E, Jawerbaum A, Romanini M C, White V, Pustovrh C, Higa R, et al. 15-Deoxy-Delta12, 14-prostaglandin J2 and peroxisome proliferator-activated

- receptor gamma (PPARgamma) levels in term placental tissues from control and diabetic rats; modulatory effects of a PPARgamma agonist on nitridergic and lipid placental metabolism[J]. *Reprod Fertil Dev*, 2005, 17: 423-433.
- [9] Xu X, Li Q, Pang L, Huang G, Huang J, Shi M, et al. Arctigenin promotes cholesterol efflux from THP-1 macrophages through PPAR- γ /LXR- α signaling pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 441: 321-326.
- [10] Handschuh K, Guibourdenche J, Cocquebert M, Tsatsaris V, Vidaud M, Evain-Brion D, et al. Expression and regulation by PPARgamma of hCG alpha- and beta-subunits; comparison between villous and invasive extravillous trophoblastic cells [J]. *Placenta*, 2009, 30: 1016-1022.
- [11] Suh H N, Han H J. Fibronectin-induced VEGF receptor and calcium channel transactivation stimulate GLUT-1 synthesis and trafficking through PPAR γ and TC10 in mouse embryonic stem cells[J]. *Stem Cell Res*, 2013, 10: 371-386.
- [12] McCarthy F P, Drewlo S, English F A, Kingdom J, Johns E J, Kenny L C, et al. Evidence implicating peroxisome proliferator-activated receptor- γ in the pathogenesis of preeclampsia[J]. *Hypertension*, 2011, 58: 882-887.
- [13] Barbieri M, Di Filippo C, Esposito A, Marfella R, Rizzo M R, D'Amico M, et al. Effects of PPARs agonists on cardiac metabolism in littermate and cardiomyocyte-specific PPAR- γ -knockout (CM-PGKO) mice[J]. *PLoS One*, 2012, 7: e35999.
- [14] Daoud G, Simoneau L, Masse A, Rassart E, Lafond J. Expression of cFABP and PPAR in trophoblast cells; effect of PPAR ligands on linoleic acid uptake and differentiation[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2005, 1687(1-3): 181-194.
- [15] Dunn-Albanese L R, Ackerman W E 4th, Xie Y, Iams J D, Kniss D A. Reciprocal expression of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma and cyclooxygenase-2 in human term parturition[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2004, 190: 809-816.
- [16] He P, Li Y, Ding X, Sun Q, Huang Y, Gu H, et al. Expression of 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase in human chorion is associated with peroxisome proliferator-activated receptor isoform expression in term labor[J]. *Am J Pathol*, 2015, 185: 1981-1990.
- [17] Robinson N J, Minchell L J, Myers J E, Hubel C A, Crocker I P. A potential role for free fatty acids in the pathogenesis of preeclampsia[J]. *J Hypertens*, 2009, 27: 1293-1302.
- [18] Julan L, Guan H, van Beek J P, Yang K. Peroxisome proliferator-activated receptor delta suppresses 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 gene expression in human placental trophoblast cells [J]. *Endocrinology*, 2005, 146: 1482-1490.
- [19] He P, Chen Z, Sun Q, Li Y, Gu H, Ni X. Reduced expression of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 in preeclamptic placentas is associated with decreased PPAR γ but increased PPAR α expression [J]. *Endocrinology*, 2014, 155: 299-309.
- [20] Holdsworth-Carson S J, Lim R, Mitton A, Whitehead C, Rice G E, Permezel M, et al. Peroxisome proliferator-activated receptors are altered in pathologies of the human placenta: gestational diabetes mellitus, intrauterine growth restriction and preeclampsia[J]. *Placenta*, 2010, 31: 222-229.
- [21] McCarthy F P, Drewlo S, Kingdom J, Johns E J, Walsh S K, Kenny L C. Peroxisome proliferator-activated receptor- γ as a potential therapeutic target in the treatment of preeclampsia[J]. *Hypertension*, 2011, 58: 280-286.
- [22] Wang Q, Fujii H, Knipp G T. Expression of PPAR and RXR isoforms in the developing rat and human term placentas[J]. *Placenta*, 2002, 23(8-9): 661-671.
- [23] Horton A L, Boggess K A, Moss K L, Beck J, Offenbacher S. Periodontal disease, oxidative stress, and risk for preeclampsia[J]. *J Periodontol*, 2010, 81: 199-204.
- [24] Jawerbaum A, Capobianco E, Pustovrh C, White V, Baier M, Salzberg S, et al. Influence of peroxisome proliferator-activated receptor gamma activation by its endogenous ligand 15-deoxy Delta^{12, 14} prostaglandin J₂ on nitric oxide production in term placental tissues from diabetic women[J]. *Mol Hum Reprod*, 2004, 10: 671-676.