

文章编号: 1004-0374(2012)02-0156-05

PPARs调控巨噬细胞的活化与功能

崔立宝, 唐朝克*

(南华大学心血管病研究所, 动脉硬化湖南省重点实验室, 生命科学研究中心, 衡阳 421001)

摘要: 巨噬细胞是先天性防御病原体的关键组分, 它参与炎症的发生和消退, 同时也参与了组织的修复。巨噬细胞的多种功能通过不同的活化状态完成, 即从经典活化状态到替代性活化状态, 再到失活状态。巨噬细胞活化的失调与代谢、炎症和免疫病变有关, 调节蛋白控制巨噬细胞的活化可作为新的治疗靶点。主要综述过氧化物酶体增殖物激活受体 (PPARs) 调控巨噬细胞活化的作用。

关键词: 炎症; PPARs; 替代性活化的巨噬细胞; 动脉粥样硬化; 糖尿病

中图分类号: Q28 **文献标志码:** A

Control of macrophage activation and function by PPARs

CUI Li-Bao, TANG Chao-Ke*

(Institute of Cardiovascular Research, Key Laboratory for Atherosclerosis of Hunan Province,
Life Science Research Center, University of South China, Hengyang 421001, China)

Abstract: Macrophage, a key component of the innate defense against pathogens, participates in the initiation and resolution of inflammation, and in the maintenance of tissues. These diverse functions of macrophages are executed via distinct activation states, ranging from classical to alternative to deactivation. The dysregulation of macrophage activation is pathogenically linked to various metabolic, inflammatory and immune disorders. Regulatory proteins controlling macrophage activation have emerged as important new therapeutic targets. Here, the mechanisms by which peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) transcriptionally regulate macrophage activation in disease states are reviewed.

Key words: inflammation; PPARs; alternatively activated macrophage; atherosclerosis; diabetes

过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferator-activated receptor α , PPAR α) 是首次从肝脏 cDNA 文库 (liver cDNA library) 中克隆到的第一个 PPAR, 在啮齿类动物中它可以促进过氧化物酶体增殖, 因此被命名为过氧化物酶体增殖物激活受体。PPAR 分为三个亚型, 分别为 PPAR α 、PPAR γ 和 PPAR δ (有时也指的是 β), 也分别称作 NR1C1、NR1C3 和 NR1C2。PPAR α 、PPAR γ 和 PPAR δ 在很多代谢组织和不同类型的细胞中表达, 包括上皮细胞、内皮细胞和免疫细胞。PPARs 与配体结合诱导核受体发生形态改变而激活, 激活后与 9-顺式维甲酸受体 (RXRs) 或糖皮质激素受体形成异二聚体, 再与特定序列 DNA 位点即 PPAR 反应元件 (PPAR response elements, PPREs) 相结合, 诱导靶

基因活化, 从而产生相应的生理功能^[1]。在外周组织中, PPAR α 和 PPAR δ 调节脂肪酸 β 和 ω 氧化, PPAR γ 在脂肪细胞分化、脂代谢、糖代谢及胰岛素抵抗 (IR)、炎性反应等方面起着重要的作用^[2]。本文主要综述 PPARs 调控巨噬细胞活化的机制, 以及在炎症性和代谢性疾病中巨噬细胞活化功能的重要性。

收稿日期: 2011-08-08; 修回日期: 2011-09-05

基金项目: 国家自然科学基金项目(81170278, 81070220); 湖南省自然科学基金衡阳联合基金项目(10JJ9019)

*通信作者: E-mail: tchaoke@yahoo.com.cn; Tel: 0734-8281853

1 巨噬细胞的活化及功能异质性

活化的巨噬细胞是执行不同免疫功能的复杂群体, 在固有免疫和适应性免疫反应中具有重要的作用, 它可将加工后的抗原提呈给相应的 T 细胞, 活化后的 T 细胞通过细胞膜上的分子或分泌的细胞介素进一步活化巨噬细胞^[3]。Siamon Gordon 首次提出将巨噬细胞分为经典活化的巨噬细胞 (classically activated macrophage)(别名为 M1)、替代性活化的巨噬细胞 (alternatively activated macrophage)(别名为 M2) 和失活的巨噬细胞 (deactivation)。这三种巨噬细胞的活化状态与它们的功能相对应, 从而有助于理解不同活化状态的巨噬细胞在健康和疾病状态下的生理功能。巨噬细胞的活化有助于其功能异质性, 巨噬细胞的异质性表现在形态学、生物化学、分泌产物、功能及表面表型等方面。

在细胞因子信号反应中, 巨噬细胞经过不同的活化过程。在 Th1 细胞因子 IFN- γ 和 LPS 的刺激下, 促进经典活化巨噬细胞的成熟^[4], 并且激活 TLR4 受体信号通路。经典活化的巨噬细胞经过一系列信号转导途径, 产生呼吸爆发, 生成活性氧 (ROS) 和一氧化氮 (NO), 并且上调表面分子组织相容性复合体 (MHC) II 的表达, 从而有效地杀伤病原体。与此同时, 分泌的肿瘤坏死因子 α (TNF α)、白介素 -6 (IL-6) 和白介素 -12 (IL-12) 加强了细胞免疫功能。巨噬细胞的异常活化过程会促进代谢疾病的发生发展, 包括动脉粥样硬化和肥胖引起的胰岛素抵抗^[5]。在经典活化的巨噬细胞中, 敲除 IFN γ 、诱生型一氧化氮合酶 (iNOS)、TNF α 和 IL-6 可以预防动脉粥样硬化和饮食诱导的胰岛素抵抗^[5]。

Th2- 细胞因子 IL-4 和 IL-13 调控组织中替代性活化的巨噬细胞的成熟。替代性活化的巨噬细胞诱导精氨酸酶的产生, 导致多胺和脯氨酸的生物合成, 从而促进细胞生长、胶原生成和组织修复。此外, 替代性活化的巨噬细胞还参与超敏反应和抗寄生虫的免疫应答。

巨噬细胞失活是积极主动的过程, 它可以关闭经典和替代性巨噬细胞的活化, 从而减少抗原呈递, 并且增加免疫抑制。IL-10、糖皮质激素和 TGF- β (转化生长因子 - β) 下调 MHC II 分子的表达, 因此它们都是巨噬细胞失活的有效刺激因子, 从而抑制抗原提呈和炎症^[5]。巨噬细胞吞噬凋亡细胞后会促进细胞因子 IL-10 和 TGF- β 的释放, 从而阻止脂多糖 (LPS) 刺激巨噬细胞。此外, 在巨噬细胞中,

凋亡细胞的摄入可以活化巨噬细胞内核受体信号, 从而抑制炎症。

2 PPARs与巨噬细胞内胆固醇代谢

1998 年, Ricote 等^[6]报道过 PPAR γ 在鼠和人的巨噬细胞中表达。通过核受体 PPAR γ 途径激活 LXR/RXR 二聚体, 上调 ApoE、ABCA1、固醇调节元件结合蛋白 (SREBP1c) 的表达, 促进巨噬细胞中胆固醇的流出, 加强胆固醇逆向转运, 减少脂质在胞内的蓄积而达到对细胞的保护作用^[7]。

目前已知 PPAR γ 存在多种配体和激活物, 可分为两大类, 即天然配体和合成配体。天然配体主要以多不饱和脂肪酸及其衍生物为代表, 如 15-脱氧前列腺素 J2(15d-PGJ2) 及白三烯, 来源于饮食及机体的代谢产物。另外, 氧化代谢的产物 9-羟基 18 烯酸 (HODE) 也是 PPAR γ 的天然配体。合成配体主要有治疗糖尿病的噻唑烷酮类化合物 (TZDs), 又称格列酮类, 包括罗格列酮 (Rosiglitazone)、曲格列酮 (Troglitazone) 和吡格列酮 (Pioglitazone)。吡格列酮能够激活 PPAR γ -LXR-ABCA1 途径, 促进胆固醇的流出, 防止动脉粥样硬化的发生。在 *Ldlr*^{-/-} 或 *ApoE*^{-/-} 小鼠中, 用人工合成的 PPAR γ 激动剂, 如 TZDs(曲格列酮和罗格列酮) 或 GW7845(以酪氨酸为基础的 PPAR γ 激动剂) 处理后, 也能够抑制动脉粥样硬化斑块的发展。相反, 将缺失 PPAR γ 的骨髓移植到 *Ldlr*^{-/-} 小鼠中, 促进动脉粥样硬化斑块的发展。PPAR 通过上调肝 X 受体 α (LXR α) 促进 ABCA1 的表达, 增加巨噬细胞中胆固醇的流出^[8], 从而发挥其抗动脉粥样硬化的作用。此外, PPAR δ 激动药 (贝特类药物) 还能够调节 TG 和 HDL 的代谢, 例如改善高甘油三酯血症、混合性高脂血症、血脂蛋白异常以及与 2 型糖尿病相关的血脂异常等^[1]。

3 PPARs和替代性巨噬细胞的活化

IL-4/STAT6 和 PPARs 共同诱导替代性巨噬细胞的活化。IL-4 或 IL-13 分别与它们的同源受体 IL-4R 或 IL-13R 结合, 激活 JAKs 信号通路, 引起细胞信号级联放大, 使转录因子信号转导蛋白和转录激活子 6(STAT6) 的酪氨酸磷酸化^[9]。磷酸化的 STAT6 形成二聚体, 并且转移到核内, 从而诱导 PPAR γ 、PPAR δ 和 PGC-1 β 的表达。PPAR γ 、STAT6 和 PGC-1 β 通过上调脂肪酸的氧化和线粒体的生物合成来诱导巨噬细胞的氧化代谢。

巨噬细胞通过控制代谢状态来实现其各种功

能。在蠕虫感染期间, 有氧代谢有助于替代性巨噬细胞的长期活化。PPAR γ 和辅激活蛋白 PGC-1 β 在巨噬细胞中转录调控 IL-4 诱导脂肪酸的摄取和氧化^[10]。在 IL-4 的作用下, STAT6 控制代谢基因和调节因子的级联放大, 这表明氧化代谢是替代性巨噬细胞活化的真正开关。PPAR γ 的缺失会严重地削弱巨噬细胞诱导氧化代谢的能力, 如降低脂肪酸 β -氧化和延缓线粒体生物合成等^[10]。

作为脂肪酸敏感元件的 PPAR δ 可以促进替代性活化巨噬细胞免疫表型的表达。例如在 PPAR δ 的作用下, 单不饱和脂肪酸, 如油酸与 IL-4 共同促进替代性活化标记基因 *Arg1*、*Clec7a*、*Chi3l3* 和程序性细胞死亡 1 的配体 2 基因 (*Pdcd1lg2*) 的表达^[11]。PPAR/RXR 二聚体对 *Arg1* 和 *Mgl1* 启动子的直接活化从分子水平上解释了代谢调节因子和细胞因子信号转导通路之间的协同作用^[11-12]。总之, 这些研究表明相关的细胞因子和脂肪酸有利于替代性巨噬细胞的活化。

4 巨噬细胞活化与代谢疾病

越来越多的证据表明代谢组织中的炎症可以促进肥胖症诱导胰岛素抵抗的发生发展。在肥胖的动物中, 巨噬细胞浸润到白脂肪组织后, 致使刺激物增加经典活化巨噬细胞的招募作用, 从而促进脂肪细胞的功能障碍, 甚至产生胰岛素抵抗^[13]。然而, 在瘦的动物脂肪组织中, 存在大量替代性活化的巨噬细胞。这说明替代性活化的巨噬细胞在一定程度上可能防止代谢疾病的发生发展。在替代性巨噬细胞活化受损的小鼠模型中, 如巨噬细胞缺失 PPAR γ 或 PPAR δ 的小鼠模型和缺失 PPAR δ 骨髓嵌合子小鼠模型, 研究表明组织中替代性活化的巨噬细胞的缺失会增加饮食诱导的肥胖症、胰岛素抵抗和葡萄糖耐受不良^[11-12, 14]。

在脂肪组织和肝脏中, PPAR γ 和 PPAR δ 对获取和维护替代性活化的巨噬细胞具有一定的作用。例如在缺失 PPAR γ 的肥胖小鼠中, 巨噬细胞失去替代性活化的作用, 这表明 PPAR γ 在脂肪组织中有助于巨噬细胞的替代性活化。然而在同一个模型中, 枯否细胞的替代性活化作用却没有受到明显影响^[10]。在缺失 PPAR δ 骨髓嵌合子小鼠模型中得到同样的结果^[11-12]。在这些模型中, 肝脏和脂肪组织中的巨噬细胞通过 PPAR δ 进行不同程度的替代性活化。此外, 在饮食诱导的糖尿病小鼠中, 具有药理活性的 PPAR δ 可以改善胰岛素抵抗^[15]。

5 PPARs与凋亡细胞的清除率和巨噬细胞的失活

失活是一个活动进程, 它能够有效地抑制巨噬细胞的免疫和炎症过程, 从而消退炎症和抑制组织损伤。巨噬细胞与糖皮质激素、IL-10 和 TGF- β 接触后而失活, 然而, 病原体如克鲁斯锥虫或凋亡细胞的吞噬作用会导致先天性失活。研究表明, 在吞噬凋亡细胞后, 核受体 PPAR δ 和 LXR s 参与巨噬细胞的灭活^[16-17]。

居留和招募的巨噬细胞是专业的吞噬细胞, 可以迅速清除垂死的细胞。在它们第二次坏死之前立即除去凋亡的细胞, 从而保护临近的细胞避免受到垂死细胞内有毒物质的伤害, 这样确保维护忍受自身抗原的耐受性。PPAR δ 和 LXR s 可以作为巨噬细胞中凋亡细胞的探测器, 以便迅速清除垂死的细胞, 并且抑制自身免疫反应^[16-17]。在巨噬细胞缺失 PPAR δ 的小鼠中, Mukundan 等^[16] 研究表明, PPAR δ 能够迅速清除凋亡细胞以确保维护自身耐受性。PPAR δ 基因的缺失可以降低凋亡细胞清除率 50%~75%。在小鼠和人的巨噬细胞中, 人工合成的 PPAR δ 激动剂 GW0742 可以促进垂死细胞的清除。

凋亡细胞可以诱导和活化 PPAR δ , 使其作为调控巨噬细胞灭活的理想开关。在缺失 PPAR δ 的巨噬细胞中, 凋亡的细胞无法促进自身的清除和抑制炎性细胞因子的表达。总之, 这些数据表明在凋亡细胞的作用下, 通过 PPAR δ 信号途径促进巨噬细胞失活, 并且 PPAR δ 还可以抑制自身免疫性疾病。

6 PPARs抑制炎症

在炎症的起始阶段和消退阶段, 巨噬细胞在损伤部位具有招募作用。巨噬细胞分泌的促炎分子可以通过降解和清除细胞内外残骸来保护宿主。在肥胖症、胰岛素抵抗和动脉粥样硬化患者中, 促炎分子分泌过多或者不抑制其分泌, 就会促进疾病的发展^[13]。因此, 理解控制巨噬细胞炎症反应的分子途径很重要, 共有三个机制。

第一个机制与抑制反馈回路有关, 即转录或转录后干扰炎症信号通路。例如在经典负反馈回路中, IFN γ 、IL-4 或 LPS 刺激巨噬细胞上调 SOCS (细胞因子信号抑制剂) 蛋白的表达, 从而抑制 JAK-STAT 和 LPS 信号通路^[18-19]。在负反馈回路中, 转录水平与活化的转录因子 (ATF3) 和 CREB/ATF 有关。LPS 与 TLR4 的结合会诱导 ATF3 的表达。因

为 ATF3 的缺失会增加多种炎性因子的表达, 这表明在负反馈回路中, ATF3 可以减少炎症^[20]。

NF- κ B 和激活蛋白 1(activator protein 1, AP1) 靶基因的反式阻抑通过核受体形成限制巨噬细胞发炎的第二个机制^[21-23]。在静息的巨噬细胞中, 细胞核受体辅阻遏物 (nuclear receptor co-repressor, NCoR) 和维甲酸和甲状腺激素受体的沉默介质 (SMRT) 辅阻遏物复合物 (corepressor complexes) 的募集反应可以沉默炎性基因。因此, 炎症应答的激活作用需要两个必不可少的步骤: 一个是除去这些阻抑复合物, 另外一个转录激活因子的募集反应。配体 PPAR γ 可以阻止 NCoR/SMRT 辅阻遏物复合物从炎性基因的表型中除去, 这就是 TZDs 和 PPAR γ 沉默炎性基因的机制^[24]。在与配体结合上, 小部分单体 PPAR γ 经过 SUMO 化修饰, 然后与 NCoR/SMRT 复合物相互作用。这种相互作用阻止泛素降解 NCoR/SMRT 辅阻遏物复合物, 从而抑制炎症基因的表达。

第三个机制是 PPAR δ 在活化的巨噬细胞中可以作为炎症性开关。在这样的情况下, 非配体 PPAR δ 与转录抑制物 BCL6 相互作用后, 从而阻止 PPAR δ 靶基因的表达^[25-26]。缺失 PPAR δ 的巨噬细胞不能抑制巨噬细胞替代性活化或灭活期间的炎症反应^[11,16]。PPAR δ 与 BCL6 或 SUMOylation 之间的相互作用是否能够抑制巨噬细胞炎症, 对巨噬细胞替代性活化过程的各个阶段很重要。

7 小结

综上所述, PPARs 在代谢疾病中调节巨噬细胞功能的潜在机制仍然值得关注。PPAR γ 和 PPAR δ 在调节替代性巨噬细胞的活化过程中可以阻止其代谢功能障碍, 这对于治疗肥胖症、糖尿病和胰岛素抵抗等方面有重大意义。此外, PPARs 调控巨噬细胞的灭活而抑制炎症和促进巨噬细胞中胆固醇的流出, 这都说明 PPARs 在防治动脉粥样硬化方面发挥重要调节作用。目前已积累的资料仍不能充分阐明 PPARs 与这些疾病之间的关系, 仍需进一步的研讨, 这对于多种疾病的治疗很有价值。

[参考文献]

- [1] Vacca M, Degirolamo C, Mariani-Costantini R, et al. Lipid-sensing nuclear receptors in the pathophysiology and treatment of the metabolic syndrome. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med*, 2011, 3(5): 562-87
- [2] 彭绍荣, 黄起壬. 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 的研究进展. *南昌大学学报(医学版)*, 2010, 50(12): 104-6
- [3] 李丹, 任亚娜, 范华骅, 等. 巨噬细胞的分类及其调节性功能的差异. *生命科学*, 2011, 23(3): 251-4
- [4] Odegaard JI, Chawla A. Alternative macrophage activation and metabolism. *Annu Rev Pathol*, 2011, 6: 275-97
- [5] Odegaard, JI, Chawla A. Mechanisms of macrophage activation in obesity-induced insulin resistance. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 2008, 4(11): 619-26
- [6] Ricote M, Li AC, Willson TM, et al. The peroxisome proliferator-activated receptor- γ is a negative regulator of macrophage activation. *Nature*, 1998, 391(6662): 79-82
- [7] 马丽娜, 陈晓路, 王佩显, 等. PPARs激动剂延缓动脉粥样硬化的研究进展. *中国实用内科杂志*, 2010, 30(7): 648-9
- [8] Chawla A, Boisvert WA, Lee CH, et al. A PPAR γ -LXR-ABCA1 pathway in macrophages is involved in cholesterol efflux and atherogenesis. *Mol Cell*, 2001, 7(1): 161-71
- [9] Martinez FO, Helming L, Gordon S, et al. Alternative activation of macrophages: an immunologic functional perspective. *Annu Rev Immunol*, 2009, 27: 451-83
- [10] Odegaard JI, Ricardo-Gonzalez RR, Goforth MH, et al. Macrophage-specific PPAR γ controls alternative activation and improves insulin resistance. *Nature*, 2007, 447(7148): 1116-20
- [11] Odegaard JI, Ricardo-Gonzalez RR, Red Eagle A, et al. Alternative M2 activation of Kupffer cells by PPAR δ ameliorates obesity-induced insulin resistance. *Cell Metab*, 2008, 7(6): 496-507
- [12] Kang K, Reilly SM, Karabacak V, et al. Adipocyte-derived Th2 cytokines and myeloid PPAR δ regulate macrophage polarization and insulin sensitivity. *Cell Metab*, 2008, 7(6): 485-95
- [13] Olefsky JM, Glass CK. Macrophages, inflammation, and insulin resistance. *Annu Rev Physiol*, 2010, 72: 219-46
- [14] Hevener AL, Olefsky JM, Reichart D, et al. Macrophage PPAR γ is required for normal skeletal muscle and hepatic insulin sensitivity and full antidiabetic effects of thiazolidinediones. *J Clin Invest*, 2007, 117(6): 1658-69
- [15] Wu HT, Chen CT, Cheng KC, et al. Pharmacological activation of peroxisome proliferator-activated receptor δ improves insulin resistance and hepatic steatosis in high fat diet-induced diabetic mice. *Horm Metab Res*, 2011, 43(9): 631-5
- [16] Mukundan L, Odegaard JI, Morel CR, et al. PPAR δ senses and orchestrates clearance of apoptotic cells to promote tolerance. *Nat Med*, 2009, 15(11): 1266-72
- [17] A-Gonzalez N, Bensinger SJ, Hong C, et al. Apoptotic cells promote their own clearance and immune tolerance through activation of the nuclear receptor LXR. *Immunity*, 2009, 31(2): 245-58
- [18] Shuai K, Liu B. Regulation of JAK-STAT signalling in the immune system. *Nat Rev Immunol*, 2003, 3(11): 900-11
- [19] Kinjyo I, Hanada T, Inagaki-Ohara K, et al. SOCS1/JAB is a negative regulator of LPS-induced macrophage activation. *Immunity*, 2002, 17(5): 583-91
- [20] Gilchrist M, Thorsson V, Li B, et al. Systems biology approaches identify ATF3 as a negative regulator of Toll-

- like receptor 4. *Nature*, 2006, 441(7090): 173-8
- [21] Bensinger SJ, Tontonoz P, et al. Integration of metabolism and inflammation by lipid-activated nuclear receptors. *Nature*, 2008, 454(7203): 470-7
- [22] Glass CK, Ogawa S. Combinatorial roles of nuclear receptors in inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol*, 2006, 6(1): 44-55
- [23] Pascual G, Glass CK. Nuclear receptors versus inflammation: mechanisms of transrepression. *Trends Endocrinol Metab*, 2006, 17(8): 321-7
- [24] Pascual G, Fong AL, Ogawa S, et al. A SUMOylation-dependent pathway mediates transrepression of inflammatory response genes by PPAR γ . *Nature*, 2005, 437(7059): 759-63
- [25] Ravoux L, Denoyelle C, Monne C, et al. Inhibition of interleukin-1 β -induced group IIA secretory phospholipase A2 expression by peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) in rat vascular smooth muscle cells: cooperation between PPAR β and the proto-oncogene BCL-6. *Mol Cell Biol*, 2007, 27(23): 8374-87
- [26] Savill J, Fadok V. Corpse clearance defines the meaning of cell death. *Nature*, 2000, 407(6805): 784-8
-

• 更正启事 •

《生命科学》2011年第2期第167页,参考文献[17]引用有误,应该引自《中国生物工程杂志》,非《生物工程学报》。特此更正。

《生命科学》编辑部